

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Remifentanil hameln 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Remifentanil hameln 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Remifentanil hameln 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Remifentanil hameln 1 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 1 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 2 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 2 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 5 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 5 mg remifentanil.

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg remifentanil när den rekonstitueras enligt anvisningarna.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
(Pulver till koncentrat)

Vitt till benvitt eller gulaktigt, kompakt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Remifentanil hameln är avsett som ett smärtstillande medel för användning under induktion och/eller underhåll av allmän anestesi.

Remifentanil hameln är avsett för att ge smärtlindring till mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter som är 18 år eller äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Remifentanil ska administreras endast under förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av andning och cirkulation finns tillgänglig och av personal som är väl förtrogen med användningen av anestesiläkemedel och med att identifiera och behandla förväntade biverkningar av potenta opioider inklusive hjärt-lungräddning. Sådan utbildning bör inkludera att skapa och upprätthålla fria luftvägar och assisterad ventilation.

Dosering

4.2.1 Generell anestesi

Administrering av remifentanil ska anpassas individuellt baserat på hur patienten svarar.

4.2.1.1 Vuxna

Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)

Tabell 1: Doseringsanvisningar för vuxna

	REMIFENTANIL BOLUS- INJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL- INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Start- hastighet	Intervall
	Induktion av anestesi		
	1 (ges under minst 30 sek.)	0,5 till 1	-
Samtidigt anestesimedel	Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter		
• Lustgas (66 %)	0,5 till 1	0,4	0,1 till 2
• Isofluran (Startdos 0,5 MAC)	0,5 till 1	0,25	0,05 till 2
• Propofol (Startdos 100 mikrogram/kg/min)	0,5 till 1	0,25	0,05 till 2

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

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt mängden sömnmedel som krävs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt ovan nämnda rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter av remifentanil (hypotoni och bradykardi).

Det finns inga data tillgängliga för doseringsrekommendationer för samtidig användning av remifentanil med andra sömnmedel än de som anges i tabellen.

Anestesiinduktion

Remifentanil ska administreras tillsammans med standarddoser av sömnmedel, såsom propofol, tiopental eller isofluran, för induktion av anestesi. Administrering av remifentanil efter sömnmedlet minskar risken för muskelrigiditet. Remifentanil kan ges med en infusionshastighet på 0,5-1 mikrogram/kg/minut, med eller utan initial bolusinjektion på 1 mikrogram/kg administrerad under minst 30 sekunder. Om endotrakeal intubation ska göras tidigast 8-10 minuter efter påbörjad remifentanilinfusion så är en bolusinjektion inte nödvändig.

Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter

Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten av remifentanil sänkas i enlighet med vald anestesiregim, se tabell ovan. På grund av remifentanils snabba anslag och den korta effektdurationen, kan administreringshastigheten under anestesi titreras med en stegvis ökning om 25–100 % eller med en stegvis sänkning om 25–50 %, med 2–5 minuters intervall för att uppnå önskad my-opioid effekt. Vid alltför ytlig anestesi kan tillägg av bolusinjektioner ges med 2 till 5 minuters intervall.

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

Det är sannolikt att andningsdepression inträffar hos patienter med spontanandning och en säkrad andningsväg. Därför måste man vara uppmärksam på andningspåverkan som också kan vara förknippad med muskelrigiditet. Särskild omsorg krävs för att justera dosen efter patientens behov och andningsunderstöd kan krävas. Lämplig utrustning för övervakning av patienter som får remifentanil ska finnas tillgänglig. Det är av yttersta vikt att full utrustning för att hantera alla grader av andningsdepression (utrustning för intubation måste finnas tillgänglig) och/eller muskelrigiditet (se avsnitt 4.4) finns tillgänglig.

Rekommenderad initial infusionshastighet vid tilläggsanalgesi hos sövda patienter med spontanandning är 0,04 mikrogram/kg/min med titrering till önskad effekt. Infusionshastigheter mellan 0,025 och 0,1 mikrogram/kg/min har studerats.

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

Samtidig medicinering

Remifentanil minskar de doser eller antal doser av inhalationsanestetika, sömnmedel och bensodiazepiner som behövs för anestesi (se avsnitt 4.5).

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

Riktlinjer för utsättande 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. Mer långverkande analgetika måste ges tillräcklig tid för att hinna uppnå maximal effekt. Val av analgetika bör vara ändamålsenligt med hänsyn till typen av kirurgiskt ingrepp och nivån på den postoperativa vården.

Om det mer långverkande analgetikum som givits inte har uppnått ändamålsenlig effekt före avslutandet av det kirurgiska ingreppet kan administrering av remifentanil behöva fortsätta för att ge smärtlindring under den omedelbara postoperativa perioden tills den mer långverkande smärtlindringen har nått maximal effekt.

Det rekommenderas att patienterna övervakas noggrant efter operationen avseende smärta, hypotension och bradykardi.

Information om administrering till mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter finns i avsnitt 4.2.3.

Hos patienter som andas spontant kan infusionshastigheten av remifentanil inledningsvis minskas till 0,1 mikrogram/kg/min och sedan ökas eller minskas med högst 0,025 mikrogram/kg/min var 5:e minut för att balansera nivån av analgesi mot graden av andningsdepression.

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 remifentanil ska användas tillsammans med ett sömnmedel 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 läkemedelsprodukter kan tillräcklig smärtlindring för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil i blodet på mellan 3 och 8 ng/ml. Remifentanil ska titreras enligt patientens individuella svar. För speciellt smärtsamma operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 ng/ml krävas.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi). Se tabell 1 ovan för manuellt kontrollerad infusion.

I följande tabell visas motsvarande blodkoncentrationer av remifentanil för TCI med manuellt kontrollerade infusionshastigheter vid steady state:

Tabell 2: Blodkoncentrationer av remifentanil (nanogram/ml) uppskattat med användande av Mintos (1997) farmakokinetiska modell på en 70 kg, 170 cm, 40 år gammal manlig patient, vid olika manuellt inställda infusionshastigheter (mikrogram/kg/min) vid steady state

Infusionshastighet av remifentanil (mikrogram/kg/min)	Blodkoncentration av remifentanil (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 det saknas data rekommenderas inte remifentanil via TCI för 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 återfås vid beräknade remifentanilkoncentrationer i intervallet 1-2 ng/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med mer långverkande analgetika initieras innan det kirurgiska ingreppet avslutas (se även *Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden* i avsnittet ovan om *Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)*).

Eftersom det saknas data rekommenderas inte administrering av remifentanil via TCI för postoperativ smärtlindring.

4.2.1.2 Pediatrika patienter (1 till 12 år)

Även om flera studier har visat sig peka på en möjlig samadministrering av remifentanil och ett intravenöst narkosmedel såsom propofol, anses inte den tillgängliga informationen tillräcklig för att ge dosrekommendationer.

Remifentanil med TCI har inte studerats på pediatrika patienter och rekommenderas inte till dessa patienter.

Underhåll av anestesi

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

Tabell 3: Doseringsriktlinjer för pediatrika patienter (1 till 12 år)

SAMTIDIGA ANESTESIMEDEL*	BOLUSINJEKTION AV REMIFENTANIL (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL- INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Underhållshastighet
Halotan** (Startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 till 1,3
Sevofluran (Startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 till 0,9
Isofluran (Startdos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 till 0,9

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

** där det marknadsförs

Då remifentanil ges som bolusdos ska injektionen ges **under minst 30 sekunder**. Ingreppet ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att remifentanil infusionen har startats, om inte en bolusdos gets samtidigt.

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

Pediatrika patienter ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring, som krävs för ingreppet, uppnås.

Samtidig medicinering

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran, halotan och sevofluran administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) av remifentanil.

Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra sömnmedel. Dosen och durationen av samtidigt använda bensodiazepiner och besläktade läkemedel bör begränsas till den lägsta effektiva dosen och så kort behandlingstid som möjligt (se ovan och avsnitt 4.4 och 4.5).

Riktlinjer för omhändertagandet av patienten 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 kvarvarande 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. Det mer långverkande smärtstillande medlet måste ges tillräcklig tid att hinna uppnå maximal effekt. Valet av läkemedel, dos och administreringstid bör planeras i förväg och skräddarsys för att passa patientens kirurgiska ingrepp och den postoperativa vårdnivån (se avsnitt 4.4).

4.2.1.3 Nyfödda barn och spädbarn (under 1 år)

Trots vissa stödjande kliniska data finns det 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 spädbarn (under 1 år) är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se avsnitt 5.2). Administrering av remifentanil till denna åldersgrupp rekommenderas dock inte.

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

4.2.1.4 Speciella patientgrupper

För dosrekommendationen till speciella patientgrupper (äldre och obesa patienter, 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 genom manuellt kontrollerad infusion (MCI)

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

Tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi:

INDIKATION	REMIFENTANIL BOLUSINJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL- INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Vanliga infusionshastigheter
Induktion av anestesi	Rekommenderas inte	1	–
Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter			
• Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5 till 1	1	0,003 till 4
• Propofol (startdos 50 mikrogram/kg/min)	0,5 till 1	1	0,01 till 4,3
Fortsatt postoperativ analgesi, före extubation	Rekommenderas inte	1	0 till 1

Induktionsfasen av anestesi

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

Underhållsfasen av anestesi

Efter endotrakeal intubation ska remifentanils infusionshastighet justeras efter patientens behov. Vid behov kan extra bolusdoser ges. För högriskpatienter, såsom patienter som genomgår hjärtklaffoperation eller med dålig vänster kammarfunktion, ska en bolusdos vara maxmalt 0,5 mikrogram/kg.

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

Samtidiga läkemedel

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) av remifentanil.

Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra sömnmedel (se avsnittet ovan: *Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)*, Samtidig medicinering).

Riktlinjer för postoperativ vård

Fortsatt postoperativ analgesi med remifentanil före extubation

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 utsättande av remifentanil

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. 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 ventilatorbehandlingen avslutas.

Riktlinjer för utsättande av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil har hypertoni, huttringsreaktion (shivering) 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 i steg på 25 % med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad. Då andningsstödet från ventilatorn avvecklas ska remifentanilinfusionen inte 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 sömnmedel som administreras intravenöst eller via inhalation (se *tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi i avsnitt 4.2.2*). I kombination med dessa preparat krävs vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkonzentrationsområde som används vid allmänkirurgiska ingrepp, för att uppnå adekvat smärtlindring vid hjärtkirurgi. Blodkoncentrationer upp till 20 ng/ml har använts i kliniska studier efter titrering till patientens individuella behov.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) av remifentanil (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 i 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 mer långverkande analgetika upprättas före det kirurgiska ingreppet avslutas (se även *Riktlinjer för utsättande under den omedelbara postoperativa perioden* i avsnitt 4.2.1.1.).

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av remifentanil via TCI för postoperativ smärtlindring.

Pediatrika patienter (1 till 12 år)

Även om det finns flera exempel på användning av remifentanil vid hjärtkirurgi är dessa data inte tillräckliga för att ge en dosrekommendation.

4.2.3 Användning vid intensivvård

4.2.3.1 Vuxna

Remifentanil kan användas för smärtlindring hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter. Sedativa medel bör vid behov ges som tillägg.

Behandling i upp till 3 dagar med remifentanil har studerats hos intensivvårdspatienter i kontrollerade kliniska prövningar. Eftersom det endast finns enstaka rapporter om behandling efter tre dagar, kan det inte anses finnas bevis för säkerhet och effektivitet för längre behandling. 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 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) till 0,15 mikrogram/kg/min (9 mikrogram/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/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 mikrogram/kg/min (12 mikrogram/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommit, 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 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/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	
mikrogram/kg/min (mikrogram/kg/timme)	
Starthastighet	Intervall
0,1 (6) till 0,15 (9)	0,006 (0,36) till 0,74 (44,4)

Bolusdoser av remifentanil rekommenderas inte inom intensivvården.

Användningen av remifentanil sänker doseringsbehovet för ett samtidigt administrerat sedativt läkemedel. Vanliga startdoser för sedativa läkemedel, vid behov, anges nedan:

Tabell 6: Rekommenderad startdos för sedativa läkemedel, vid behov

Sedativt läkemedel	Bolus (mg/kg)	Infusionshastighet (mg/kg/timme)
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.

Ytterligare smärtlindring för ventilerade patienter som genomgår smärtsamma behandlingsåtgärder
En ökning av infusionshastigheten för remifentanil kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring åt ventilerade patienter vid retande och/eller smärtsamma behandlingsåtgärder såsom endotrakeal sugning, såromläggning och fysioterapi. Det rekommenderas att bibehålla en infusionshastighet för remifentanil på minst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/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 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/timme) till maximalt 0,74 mikrogram/kg/min (44,4 mikrogram/kg/timme) har administrerats för att ge ökad smärtlindring i samband med smärtsamma och retande procedurer.

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon kvarvarande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. 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 läkemedlens terapeutiska effekt hinner uppnås. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras före utsättandet av remifentanil.

Långverkande, intravenösa eller lokalverkande analgetika som kontrolleras av sjuksköterskan eller patienten är alternativa metoder för smärtlindring och ska väljas noggrant enligt patientens behov.

Långvarig administration av my-opioida agonister kan öka toleransutvecklingen.

Riktlinjer för extubation och utsättande av remifentanil

För att säkerställa ett smidigt utsättande av remifentanilbehandlingen rekommenderas att infusionshastigheten för remifentanil stegvis minskas till 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) under upp till en timme före extubering.

Efter extubation ska infusionshastigheten minskas stegvis med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Under urträningen från ventilatorbehandlingen ska remifentanilinfusionen inte 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 under övergången till alternativ smärtlindring måste patienten övervakas noggrant. Nyttan av en adekvat smärtlindring måste alltid vägas mot en potentiell risk för andningsdepression av dessa läkemedel.

4.2.3.2 Pediatrika intensivvårdspatienter

Även om det finns flera exempel på användning av remifentanil till pediatrika intensivvårdspatienter så är dessa data otillräckliga för att ge en dosrekommendation.

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 dialys (renal replacement therapy). Clearance för karboxylsyra-metaboliten 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)

Generell anestesi

Försiktighet bör iakttas 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 observerats 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 avsnittet 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 underskattad 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 reducerad hos dessa patienter.

4.2.4.4 Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga justeringar i initialdosen 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 som genomgår 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

Generell anestesi

Eftersom de hemodynamiska effekterna av potenta opioider förväntas vara mer uttalade hos patienter med ASA III/IV, ska försiktighet iaktas vid administrering av remifentanil till denna patientgrupp. Därför rekommenderas en minskning av den initiala dosen och att därefter titrera dosen till avsedd effekt.

Befintlig data ger inte tillräckligt stöd för användning av remifentanil hos barn med ASA III eller IV och dosrekommendationer kan därför inte ges.

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

Initial dosreduktion behövs inte (se avsnitt 4.2.2).

4.2.5 Riktlinjer för infusionshastigheter för remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion (MCI)

Tabell 7: Infusionshastigheter (ml/kg/timme) för remifentanil

Läkemedels- tillförselhastighet	Infusionshastighet (ml/kg/timme) för lösningar med följande koncentrationer			
	20 mikrogram/ml 1 mg/50 ml	25 mikrogram/ml 1 mg/40 ml	50 mikrogram/ml 1 mg/20 ml	250 mikrogram/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	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/timme) för remifentanyl 20 mikrogram/ml lösning

Infusionshastighet (mikrogram/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/timme) för remifentanyl 25 mikrogram/ml lösning

Infusionshastighet (mikrogram/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/timme) för remifentanyl 50 mikrogram/ml lösning

Infusionshastighet (mikrogram/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/timme) för remifentanil 250 mikrogram/ml lösning

Infusionshastighet (mikrogram/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

Administreringsätt

Remifentanil är endast avsedd för intravenös användning och får inte administreras som en epidural eller intratekal injektion (se avsnitt 4.3).

Kontinuerliga infusioner av remifentanil måste administreras med en kalibrerad infusionsanordning till en snabbflödande IV infart eller via en separat IV infart. Denna infusions slang bör anslutas vid eller nära venkanylen och förfyllas (primas) för att minimera det potentiella dödutrymmet (se avsnitt 4.2.5 för tabeller med exempel på infusionshastigheter efter kroppsvikt för att hjälpa till att titrera remifentanil enligt patientens anestesibehov).

Var noga med att undvika stopp i eller fränkoppling av infusions slangar och att spola slangarna ordentligt för att avlägsna remifentanil efter användningen (se avsnitt 4.4). IV-slangar/infusionssystem bör avlägsnas efter användning för att undvika oavsiktlig administrering.

Remifentanil kan också ges genom "target-controlled infusion" (TCI) med en godkänd infusionsanordning med användandet av Mintos farmakokinetiska modell med kovariat för ålder och "lean body mass" (LBM).

Efter beredning av det frystorkade pulvret måste remifentanil spädas ytterligare innan användning.

Anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra fentanyl-analoger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Remifentanil är kontraindicerat som enda anestesimedel vid induktion av anestesi.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Eftersom intensivvårdspatienter med mekanisk ventilation inte har studerats tillräckligt efter tre dagar har inga bevis på säkerhet och effekt för längre behandling fastställts. Därför rekommenderas inte längre användning på intensivvårdspatienter.

Remifentanil får inte användas som smärtstillande medel vid ingrepp där patienter är vid medvetande eller inte får något luftvägsstöd under proceduren.

Snabbt avklingande effekt

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan patienten snabbt komma ut ur anestesi och den resterande opioideffekten har avklingats inom 5-10 minuter efter avslutad tillförsel. Vid administrering av remifentanil som my-opioid bör möjligheten till toleransutveckling och hyperalgesi övervägas. 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.

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 typen av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ vård. När andra opioidläkemedel administreras som en del av regimen för övergång till alternativ smärtlindring måste fördelen med att tillhandahålla lämplig postoperativ smärtlindring alltid balanseras mot den potentiella risken för andningssuppression 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 efter utsättande av remifentanil, inklusive takykardi, hypertoni och agitation, har i sällsynta fall rapporterats vid abrupt utsättande, särskilt efter långvarig administrering i mer än 3 dagar. När detta rapporterats har återinsättande och nedtrappning av infusionen varit till nytta. Användning av remifentanil hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter rekommenderas inte under längre tid än 3 dagar.

Muskelrigiditet – prevention och behandling

Muskelrigiditet kan inträffa vid rekommenderade doser. Incidensen av muskelrigiditet är 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 smärtlindrande, kan behandlas genom avbrytande eller minskande administreringshastigheten för remifentanil. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en my-opioidantagonist ges, som emellertid även kan upphäva eller försvaga remifentanils smärtlindrande effekt.

Andningsdepression - preventiva åtgärder och behandling

Djup smärtlindring medför 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 något känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter. Dessa patienter ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter patientens behov.

Vid andningsdepression ska lämpliga åtgärder vidtas bland annat genom att minska infusionshastigheten med 50 % eller tillfälligt avbryta infusionen. Remifentanil har 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 infusions slangens dödvolum och/eller i infartskanalen för att orsaka andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra läkemedel. 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.

Tolerans och opioid brukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioid brukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioid brukssyndrom 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).

Risk vid samtidig användning av lugnande läkemedel som benzodiazepiner eller motsvarande läkemedel

Samtidig användning av remifentanil och lugnande läkemedel som benzodiazepiner eller motsvarande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa lugnande läkemedel reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas om att förskriva remifentanil samtidigt med lugnande läkemedel, bör den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Patienterna bör följas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Nyfödda och spädbarn

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

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.

Remifentanil, oavsett om det ges via manuellt kontrollerad infusion eller TCI, minskar den mängd eller dos av inhalations- och IV-anestesimedel och benzodiazepiner som krävs för anestesi (se nedan och avsnitt 4.2 och 4.4). Om doser av samtidigt administrerade CNS-läkemedel inte reduceras kan patienten drabbas av en ökad förekomst av biverkningar förknippade med dessa läkemedel.

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

Om samtidig användning av andra serotonerga läkemedel är motiverad, bör patienten övervakas, särskilt vid insättande av behandlingen och vid doshöjningar. Om serotonin syndrom misstänks bör behandling med remifentanil, annan opiatbehandling och/eller andra samtidigt administrerade serotonerga läkemedel sättas ut.

Sederande läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sederande läkemedel, såsom benzodiazepiner eller likande läkemedel, ökar risken för sedering, andningssuppression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten på samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och väl kontrollerade studier hos gravida kvinnor. Djurförsök har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Remifentanil bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

Säkerhetsprofilen för remifentanil under förlossning och födsel har inte undersökts. Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera remifentanil för användning under förlossning och kejsarsnitt. Remifentanil passerar över placenta, och fentanylanaloger 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.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten på fertiliteten hos människa. Remifentanil minskade fertiliteten hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Remifentanil har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om patienten förväntas skrivas ut tidigt efter administration av remifentanil, efter behandling med anestetika ska patienten rådås 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 my-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	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

Incidensen 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: skeletal muskelrigiditet
Sällsynta: sedering (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, arytmi

Blodkärl

Mycket vanliga: hypotoni
Vanliga: postoperativ hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar
Mindre vanliga: förstoppning

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: postoperativa frossbrytningar

Mindre vanliga: postoperativ smärta

Ingen känd frekvens: läkemedelstoleransutveckling

Utsättande av behandlingen

Utsättningsymtom av remifentanil inkluderande takykardi, hypertoni 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

En överdos skulle 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 tiden omedelbart efter administreringen av läkemedlet. 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 kan ges för att behandla hypotoni. Även andra stödåtgärder kan vara användbara.

En intravenös administration av en opioidantagonist, så som naloxon, kan ges som specifik antidot som tilläggsbehandling till ventileringstödet för att behandla allvarlig andningsdepression. 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: Anestetika, allmänt, 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 antagonisterna till narkotiska medel såsom naloxon.

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

Nyfödda och spädbarn (under 1 år):

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentani: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 remifentani (givet som 0,4 mikrogram/kg/min i initial kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (givet som 0,4 % med kompletterande ökning efter behov). Underhåll av anestesi erhöles genom tilläggsadministrering av 70 % lustgas (N_2O) samt 30 % syrgas. Uppvakningstiderna var bättre i remifentanigrupperna relativt till halotangrupperna (inte signifikant).

Användning för total Intravenös anestesi (TIVA) - barn i åldrarna 6 månader till 16 år

TIVA med remifentani i pediatrik kirurgi jämfördes med inhalationsanestesi i tre randomiserade, öppna studier. Resultaten sammanfattas 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) + remifentani (0,125-1,0 mikrogram/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) och remifentani (0,125-1,0 mikrogram/kg/min)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
ÖNH-kirurgi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/tim) + remifentani (0,5 mikrogram/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalationsanestesi: desfluran (1,3 MAC) och N_2O -blandning	9,4 (2,9) inte signifikant
Allmän- eller ÖNH-kirurgi	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 mikrogram/kg/min) + remifentani (0,2-0,5 mikrogram/kg/min) Inhalationsanestesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) + N_2O -blandning	Jämförbara extuberingstider (baserat på begränsade data)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Blodkoncentrationerna av remifentani är proportionella mot den dos som administreras inom det rekommenderade dosintervallet. För varje 0,1 mikrogram/kg/min ökning av den intravenösa infusionshastigheten ökar blodkoncentrationen av remifentani med 2,5 ng/ml.

Distribution

Plasmaproteinbindningen för remifentani är ungefär 70 %.

Den centrala distributionsvolymen är 100 ml/kg och distributionsvolymen i steady-state är 350 ml/kg.

Överföring till placenta och bröstmjolk

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

Metabolism

Remifentanil är en 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.

Eliminering

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.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Clearance av remifentanil hos äldre patienter (över 65 år) är något nedsatt (med ungefär 25 %) jämfört med hos unga patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten hos remifentanil ökar i takt med stigande ålder. Äldre patienter har en remifentanil EC_{50} för bildande av deltagare på elektroencefalogram som är 50 % lägre än hos unga patienter. Därför bör startdosen av remifentanil minskas med 50 % hos äldre patienter och därefter noggrant titreras för att tillgodose det individuella patientbehovet.

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 administrering 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 250-faldigt från nivån av remifentanil vid steady state. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten inte resulterar i kliniskt relevanta my-opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar.

Det finns inga data, fram till dags dato, på säkerhet och farmakokinetisk aktivitet för metaboliter efter infusion av remifentanil under mer än 3 dagar.

Det finns inga data som talar för att remifentanil extraheras under dialys (renal replacement therapy). 25-30 % av karboxylsyrametaboliten extraheras under hemodialys. 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.

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.

Pediatrika patienter

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 vuxna. Förändringar av den analgetiska effekten efter förändring av infusionshastigheten är snabb och densamma som hos unga friska vuxna. Farmakokinetiken för karboxylmetaboliten är densamma hos barn mellan 2-17 år och hos vuxna efter korrigering för skillnad i kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Remifentanil visats förlänga aktionspotentialen (APD) i isolerade Purkinjefibrer från hund. Efter administrering av remifentanil observerades effekter vid koncentrationer av 1 mikromolar och högre (vilket är högre än de plasmakoncentrationer som förekommer i klinisk praxis). Det förekom inga effekter vid en remifentanilkoncentration på 0,1 mikromolar. Den huvudsakliga metaboliten remifentanilsyra visade ingen effekt på APD upp till den högsta testade koncentrationen på 10 mikromolar.

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, hanråttan, 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 mikroblödningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Vid infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar sågs inga mikroblödningar i hjärnan, 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 i bakbenen och koordinationsstörningar. Dessa sekundära effekter anses beror på hjälpämnet glycin. På grund av bättre blodbuffrande egenskaper, snabb utspädning och låg glycinconcentration i Remifentanil hameln-sammansättningen har dessa resultat inte någon klinisk relevans för intravenös administrering av Remifentanil hameln.

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. Remifentanil-relaterad substans överförs till modersmjölken på lakterande råttor.

Remifentanil har visats minska fertiliteten hos hanråttor vid daglig intravenös injektion under minst 70 dagar i doser på 0,5 mg/kg, vilket är cirka 0,2 gånger en intravenös infusion till människa av en induktionsdos på 1 mikrogram/kg med en underhållsdos på 2 mikrogram/kg uttryckt i mg/m^2

kroppsyta för ett kirurgiskt ingrepp som varar i 3 timmar **eller** 40 gånger en enstaka bolusdos till människa av 2 mikrogram/kg, uttryckt i mg/m² kroppsyta.

Fertiliteten hos honråttor påverkades inte vid doser upp till 1 mg/kg, vilket är cirka 0,4 gånger en intravenös infusion till människa av en induktionsdos på 1 mikrogram/kg med en underhållsdos på 2 mikrogram/kg uttryckt i mg/m² kroppsyta för ett kirurgiskt ingrepp som varar i 3 timmar **eller** cirka 80 gånger en enstaka bolusdos till människa av 2 mikrogram/kg, uttryckt i mg/m² kroppsyta, 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 råttor 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

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Remifentanil hameln får inte blandas med Ringer-laktatlösning eller Ringer-laktat och glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Remifentanil hameln 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 hameln 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.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter rekonstitution/utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av rekonstituerad lösning har visats i 24 timmar vid 25 °C och vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppnande/rekonstitution/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om lösningen inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Se avsnitt 6.3 för information om förvaringsförhållanden efter rekonstitution/utspädning av läkemedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Remifentanil hameln 1 mg: 4 ml injektionsflaska av ofärgat glas typ I med propp av brombutylgummi och lock.

Remifentanil hameln 2 mg: 6 ml injektionsflaska av ofärgat glas typ I med propp av brombutylgummi och lock.

Remifentanil hameln 5 mg: 10 ml injektionsflaska av ofärgat glas typ I med propp av brombutylgummi och lock.

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor per förpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

Remifentanil hameln ska beredas för intravenös användning genom tillsats av lämplig volym (enligt tabellen nedan) av ett av de nedan uppräknade spädningsmedlen för att ge en rekonstituerad lösning med en koncentration av ca 1 mg/ml.

Styrka	Volym spädningsmedel som ska tillsättas	Koncentration på den rekonstituerade lösningen
Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Skaka tills den är helt upplöst. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar, färglös och fri från synliga partiklar.

Ytterligare spädning:

Efter rekonstitution ska Remifentanil hameln inte användas utan ytterligare spädning till koncentrationer på 20 till 250 mikrogram/ml med någon av de injektionslösningar som anges nedan (50 mikrogram/ml är den rekommenderade spädningen för vuxna och 20 till 25 mikrogram/ml för barnpatienter från 1 års ålder).

Rekommenderad spädning för Remifentanil hameln vid målinriktad infusion (TCI) är 20 till 50 mikrogram/ml.

Spädningen beror på den tekniska kapaciteten hos infusionsenheten och det förväntade behovet för patienten.

För spädning bör någon av följande lösningar användas:

- Vatten för injektionsvätskor
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning
- 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 hameln är kompatibelt med propofol vid administrering i en i.v.-kateter med rinnande flöde.

Inga andra spädningsmedel får användas.

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

Intravenösa infusioner av Remifentanil hameln bör helst beredas precis före administrering (se avsnitt 6.3).

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för engångsbruk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr:
1 mg: 62339
2 mg: 62340
5 mg: 62341

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-03-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-23