

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ultiva 1 mg pulver til infusjonsvæske/injeksjonsvæske, oppløsning
Ultiva 2 mg pulver til infusjonsvæske/injeksjonsvæske, oppløsning
Ultiva 5 mg pulver til infusjonsvæske/injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Remifentanilhydroklorid tilsvarende remifentanil 1 mg, 2 mg og 5 mg.

Etter rekonstituering er løsningen klar og fargeløs, og inneholder 1 mg/ml remifentanil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske/injeksjonsvæske, oppløsning.
Sterilt, ikke-pyrogen, hvitt til off-white lyofilisert pulver uten konserveringsmiddel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til bruk som analgetikum ved innledning og/eller opprettholdelse av generell anestesi. Eventuelt til fortsatt bruk umiddelbart postoperativt, ved overgang til analgetikum med lengre virketid.

Analgetikum/sederende middel til pasienter fra 18 år og oppover i intensiv pleie som er avhengige av kunstig åndedrett.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Remifentanil gis som en kontinuerlig infusjon via en sprøytepumpe. Sprøytepumpen skal primes for å minimalisere eventuelt dødvolum, og sjekkes nøye med tanke på eventuell stopp i infusjonen. Slangen skal skylles med infusjonsvæske for å bli kvitt rester av remifentanil etter avsluttet infusjon.

Remifentanil kan også gis ved Target Controlled Infusion (TCI) med et godkjent infusjonssystem som inkorporerer Minto farmakokinetisk modell med kovariable for alder og "lean body mass" (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Remifentanil skal kun brukes intravenøst, og må ikke administreres epiduralt eller intratekalt.

Administrering må individualiseres på bakgrunn av pasientens respons.

Remifentanil tilberedes til intravenøs bruk ved å tilsette 1, 2 eller 5 ml fortynningsvæske, som gir en rekonstituert oppløsning på 1 mg/ml remifentanil. Rekonstituert oppløsning av remifentanil fortynnes med en av følgende i.v. oppløsninger: Sterilt vann, glukose 50 mg/ml, glukose 50 mg/ml og 9 mg/ml natriumklorid, eller natriumklorid 9 mg/ml.

For manuelt kontrollert infusjon kan remifentanil fortynnes til konsentrasjoner på 20-250 µg/ml. 50 µg/ml er anbefalt fortynning for voksne og 20-25 µg/ml for barn fra 1 år og oppover.

For TCI er anbefalt fortynning 20-50 µg/ml.

Fortynningen er avhengig av administrasjonsmåte og forventet behov hos pasienten. Se for øvrig pkt. 6.6.

4.2.1 Generell anestesi

4.2.1.1 Voksne

Manuelt kontrollert infusjon

Tabellen nedenfor oppsummerer starthastigheter for injeksjon/infusjon og doseringsområde:

DOSERINGSANBEFALING FOR VOKSNE

INDIKASJON	BOLUS (µg/kg)	KONTINUERLIG INFUSJON (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vedlikeholds- hastighet
Innledning av anestesi	1 (gitt over 30 sekunder eller mer)	0,5 - 1	-
Vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter med:			
• Lystgass (66 %)	0,5 – 1	0,4	0,1 - 2
• Isofluran (startdose 0,5 MAC)	0,5 – 1	0,25	0,05 - 2
• Propofol (startdose 100 µg/kg/minutt)	0,5 – 1	0,25	0,05 - 2
Anestesi hos pasienter som puster selv	Ikke anbefalt	0,04	0,025 – 0,1
Opprettholdelse av infusjonen over i umiddelbar postoperativ fase	Ikke anbefalt	0,1	0,025 – 0,2

Administrering av langsom bolusinjsjon skal skje over minimum 30 sekunder.

Som ovennevnte doseringsanbefaling indikerer, vil remifentanil redusere dosen anestetika som kreves for vedlikehold av anestesi betydelig. For å unngå for dyp anestesi bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt ovenfor.

Det finnes ingen andre tilgjengelige data for samtidig bruk av remifentanil og øvrige anestetika for vedlikehold av anestesi enn de som er nevnt ovenfor.

Innledning av anestesi

Remifentanil bør administreres sammen med et hypnotikum eller et inhalasjonsanestetikum. Remifentanil kan administreres med en infusjonshastighet på 0,5-1 µg/kg/minutt, med eller uten en langsom initial bolusinjsjon på 1 µg/kg, administrert over minimum 30 sekunder. Dersom endotrakeal intubasjon først skal foretas mer enn 8-10 minutter etter infusjonsstart, er bolus av remifentanil ikke nødvendig.

Vedlikehold av anestesi

Etter endotrakeal intubasjon, bør infusjonshastigheten av remifentanil reduseres som vist i tabellen ovenfor. På grunn av hurtig innsettende effekt og kort virketid kan administreringen under anestesi økes med 25-100 % eller reduseres med 25-50 % hvert 2-5. minutt for å oppnå ønsket nivå av µ-opioid respons. Ved lett anestesi kan en supplerende bolusinjsjon administreres hvert 2-5. minutt.

Anestesi hos anestesipasienter som puster selv og har sikrede luftveier (for eksempel anestesi med larynksmaske)

I forbindelse med anestesi utført hos pasienter som puster selv og har sikrede luftveier kan respirasjonsdepresjon lett forekomme. Det er viktig at dosen justeres for å oppfylle den enkelte pasients behov, og assistert/kontrollert ventilasjon kan være påkrevd.

Anbefalt initial infusjonshastighet for supplerende anestesi hos pasienter som puster selv er 0,04 µg/kg/minutt med titrering til ønsket effekt. Infusjonshastigheter i området 0,025-0,1 µg/kg/minutt har vært undersøkt.

Bolusinjeksjoner anbefales ikke til anestesipasienter som puster selv.

Opprettholdelse av infusjonen over i umiddelbar postoperativ fase

Hvis det ikke er gitt noe langtidsvirkende analgetikum ved operasjonens slutt, kan infusjonen av remifentanil fortsette i umiddelbar postoperativ fase inntil tilstrekkelig analgetisk effekt er oppnådd med et analgetikum med lengre virketid.

For veiledning i administrering av analgesi og sedasjon hos pasienter i intensiv pleie som er avhengige av kunstig åndedrett, se pkt. 4.2.3.

Hos pasienter som puster selv, skal infusjonen av remifentanil reduseres til 0,1 µg/kg/minutt. For å balansere mellom tilstrekkelig analgetisk effekt og respirasjonsfrekvens kan infusjonshastigheten deretter økes eller reduseres med inntil 0,025 µg/kg/minutt hvert 5. minutt. Remifentanil skal bare brukes i de tilfeller man har mulighet for monitorering og støtte av respirasjon og kardiovaskulær funksjon. Må bare brukes av personell som er opplært i bruk av anestesimidler, og som kan gjenkjenne og håndtere respiratoriske bivirkninger av potente opioider.

Bruk av bolusinjeksjoner av remifentanil til behandling av smerter i postoperativ fase anbefales ikke til pasienter som puster selv.

Samtidig medisinerings

Remifentanil reduserer doser av inhalerte anestesimidler, hypnotika og benzodiazepiner som kreves ved anestesi (se pkt. 4.5). Det har vist seg at doser av isofluran, tiopental, propofol og temazepam kan reduseres med opp til 75 % ved samtidig infusjon med remifentanil.

Retningslinjer for seponering

Effekten av remifentanil opphører svært raskt, og det vil derfor ikke være noen gjenværende opioid effekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Dersom postoperative smerter er forventet må et analgetikum administreres i tilstrekkelig tid før remifentanilinfusjonen skrus av, slik at maksimal effekt av det valgte analgetikum er oppnådd når den opioide effekten av remifentanil opphører. Valg av analgetikum avhenger av det kirurgiske inngrepet som er gjennomført og nivået av postoperativ overvåkning.

Target Controlled Infusion (TCI)

Innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter

Remifentanil TCI skal brukes sammen med et hypnotikum, gitt intravenøst eller som inhalasjonsmiddel, under innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte, voksne pasienter (se tabell ovenfor). Sammen med disse midlene vil adekvat analgesi for induksjon av anestesi og kirurgi oppnås med blodkonsentrasjoner av remifentanil fra 3 til 8 ng/ml. Remifentanil skal titreres til individuell respons. Ved spesielt stimulerende kirurgi kan blodkonsentrasjoner av remifentanil på opp til 15 ng/ml være påkrevd.

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling vil remifentanil redusere dosen av hypnotika som kreves for vedlikehold av anestesi. For å unngå for dyp anestesi bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt i tabellen ovenfor.

For informasjon om blodkonsentrasjoner av remifentanil som oppnås ved manuelt kontrollert infusjon, se tabell 6 i pkt. 6.6.

Da det ikke finnes tilstrekkelige data for bruk av remifentanil TCI til spontant ventilerte pasienter er dette ikke anbefalt.

Retningslinjer for seponering/Opprettholdelse av infusjonen over i umiddelbar postoperativ fase

Når TCI-infusjonen avsluttes eller blodkonsentrasjonen av remifentanil reduseres, vil spontan respirasjon mest sannsynlig gjenopptas ved beregnede remifentanilkonsentrasjoner på 1-2 ng/ml. Som ved manuelt kontrollert infusjon skal postoperativ analgesi med analgetika med lengre virketid etableres før avslutning av infusjonen. (Se avsnitt ovenfor under "Manuelt kontrollert infusjon".)

Da det ikke finnes tilstrekkelige data for bruk av remifentanil TCI som smertestillende postoperativt er dette ikke anbefalt.

4.2.1.2 Pediatriske pasienter (1-12 år)

Samtidig administrasjon av Ultiva og et intravenøst anestetikum til innledning av anestesi er ikke studert tilstrekkelig, og kan derfor ikke anbefales. Bruk av Ultiva TCI har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter, og administrasjon av Ultiva ved hjelp av TCI er derfor ikke anbefalt til disse. Følgende doser kan anbefales til vedlikehold av anestesi:

DOSERINGSANBEFALING FOR ANESTESI HOS PEDIATRISKE PASIENTER (1-12 ÅR)

TILLEGGSANESTETIKUM *	BOLUS-INJEKSJON ULTIVA (µg/kg)	KONTINUERLIG INFUSJON (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vanlig vedlikeholdshastighet
Halotan (startdose 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevofluran (startdose 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isofluran (startdose 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

* Gitt sammen med lystgass/oksygen i forholdet 2:1

Bolusinjeksjon gis over minimum 30 sekunder. Dersom bolusdose ikke benyttes, skal kirurgiske inngrep ikke påbegynnes før minst 5 minutter etter start av remifentanilinfusjon. Infusjonshastigheten skal normalt være mellom 0,4 og 3 µg/kg/minutt når lystgass (70 %) brukes sammen med remifentanil. Selv om det ikke er studert, antyder data for voksne at 0,4 µg/kg/minutt er passende starthastighet. Barn skal monitoreres og dosen titreres til ønsket analgetisk dybde for den aktuelle operasjonen.

Samtidig medisinerings

Anbefalt dosering av remifentanil vil redusere mengden anestetika som kreves for vedlikehold av anestesi betydelig. For å unngå for dyp anestesi bør isofluran, halotan og sevofluran doseres etter anbefalingene i tabellen. Det foreligger ikke dokumentasjon for doseanbefaling ved samtidig bruk av remifentanil og andre anestetika.

Retningslinjer for behandling av pasienter i umiddelbar postoperativ fase

Oppstart av alternativ analgetisk behandling før remifentanilinfusjonen skrur av

Effekten av remifentanil opphører raskt. 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av, vil det ikke være noen gjenværende effekt. Hos pasienter hvor postoperative smerter forventes, bør behandling med egnede analgetika startes før infusjonen skrur av. Det må beregnes god nok tid til at terapeutisk

effekt nås for analgetika med lengre virketid. Valg av analgetika, dose og tidspunkt for dosering bør være planlagt på forhånd, og tilpasset pasientens forventede behov (se pkt. 4.4).

4.2.1.3 Nyfødte og spedbarn (under 1 år)

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med bruk av remifentanil hos nyfødte og spedbarn (under 1 år, se pkt. 5.1). Den farmakokinetiske profilen til remifentanil hos nyfødte og spedbarn (under 1 år) er sammenlignbar med profilen hos voksne etter at det er gjort korreksjoner for forskjell i kroppsvekt (se pkt. 5.1).

Tilgjengelige kliniske data er ikke tilstrekkelig til å kunne gi doseringsanbefalinger hos denne aldersgruppen.

Bruk ved Total Intravenøs Anestesi (TIVA): Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med bruk av remifentanil ved TIVA hos spedbarn (se pkt. 5.1). Tilgjengelige kliniske data er ikke tilstrekkelig til å kunne gi doseringsanbefalinger hos denne aldersgruppen.

4.2.2 Anestesi ved hjertekirurgi

Manuelt kontrollert infusjon

DOSERINGSANBEFALING VED HJERTEKIRURGI, VOKSNE

INDIKASJON	BOLUS- INJEKSJON ULTIVA (µg/kg)	KONTINUERLIG INFUSJON (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vanlig infusjons- hastighet
Intubering	Ikke anbefalt	1	-
Vedlikehold av anestesi : • Isofluran (startdose 0,4 MAC) • Propofol (startdose 50 µg/kg/minutt)	0,5-1 0,5-1	1 1	0,003 - 4 0,01- 4,3
Fortsettelse av postoperativt analgetikum før ekstubering	Ikke anbefalt	1	0 - 1

Innledning av anestesi

Etter administrasjon av et hypnotikum for å oppnå bevisstløshet, skal remifentanil gis med en initial infusjonshastighet på 1 µg/kg/minutt. Bruk av bolusinjeksjon ved innledningen av hjertekirurgi anbefales ikke. Endotrakeal intubasjon bør heller ikke forekomme før minst 5 minutter etter start av infusjonen.

Vedlikehold av anestesi

Etter endotrakeal intubasjon skal infusjonshastigheten av remifentanil titreres etter pasientens behov. Ekstra bolusdoser kan også gis ved behov. Høyrisiko hjertepasienter, f.eks. pasienter med dårlig ventrikulær funksjon eller pasienter som gjennomgår hjerteklaffoperasjon, skal gis bolusdoser på maksimalt 0,5 µg/kg. Disse doseanbefalingene gjelder også ved hypotermisk kardiopulmonær bypass (se pkt. 5.2, Anestesi ved hjertekirurgi).

Samtidig medisiner

Remifentanil vil redusere dosen anestetika som kreves for vedlikehold av anestesi betydelig. For å unngå dyp anestesi bør isofluran og propofol doseres etter anbefalingene i tabellen. Det foreligger ikke dokumentasjon for doseanbefaling ved samtidig bruk av remifentanil og andre anestetika.

Retningslinjer for oppfølging av postoperative pasienter

Fortsatt bruk av remifentanil postoperativt som analgetikum før ekstubering

Det anbefales at siste intraoperative infusjonshastighet av remifentanil opprettholdes ved overføring av pasienten til postoperativt område. Der må pasientens nivå av analgesi og sedasjon overvåkes nøye, og infusjonshastigheten av remifentanil justeres etter pasientens behov (se pkt. 4.2.3 for mer informasjon om bruk av remifentanil til pasienter i intensiv pleie).

Oppstart av alternative analgetika før remifentanilinfusjon skrus av

Effekten av remifentanil opphører svært raskt, og det vil derfor ikke være noen gjenværende opioid effekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Alternative analgetika og sedativa må administreres i tilstrekkelig tid før remifentanilinfusjonen skrus av, slik at terapeutisk effekt av disse midlene er nådd når den opioide effekten av remifentanil opphører. Det anbefales derfor at valg av analgetika og sedativa samt dose og doseringstidspunkt planlegges før pasienten kobles fra respirator.

Retningslinjer for å skru av remifentanilinfusjon

Fordi effekten av remifentanil avtar raskt, er det sett hypertensjon, skjelving og smerter hos hjertepasienter umiddelbart etter at remifentanilinfusjonen er skrudd av (se pkt. 4.8). For å minske risiko for disse bivirkningene må pasienten få alternative analgetika i tilstrekkelig tid i forveien. Infusjonshastigheten skal reduseres med 25 % av gangen inntil infusjonen er avsluttet. Intervallene mellom reduksjonene skal være minst 10 minutter.

Ved kobling fra respirator må ikke remifentanilinfusjonen økes, men kun trappes ned, samtidig med at alternative analgetika legges til ved behov. Hemodynamiske endringer, som hypertensjon og takykardi, skal behandles med andre egnede midler.

Når andre opioider administreres som en del av overgangen til alternative analgetika, må pasienten overvåkes nøye. Fordelen med adekvat postoperativ analgesi må alltid veies mot den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon som disse midlene representerer.

Target Controlled Infusion (TCI)

Innledning og vedlikehold av anestesi

Remifentanil TCI skal brukes sammen med et hypnotikum, gitt intravenøst eller som inhalasjonsmiddel, under innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte, voksne pasienter (se tabell ovenfor). Sammen med disse midlene vil adekvat analgesi for hjertekirurgi normalt oppnås ved de høyeste blodkonsentrasjoner av remifentanil som brukes ved generell kirurgi. Etter titrering av remifentanil til den individuelle pasient har så høye blodkonsentrasjoner som 20 ng/ml blitt brukt i kliniske studier. Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling vil remifentanil redusere dosen hypnotika som kreves for vedlikehold av anestesi betraktelig. For å unngå for dyp anestesi bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt i tabellen ovenfor.

For informasjon om blodkonsentrasjoner av remifentanil som oppnås ved manuelt kontrollert infusjon, se tabell 6 i pkt. 6.6.

Retningslinjer for å skru av infusjonen/opprettholde infusjonen i umiddelbar postoperativ fase

Når TCI-infusjonen avsluttes eller blodkonsentrasjonen av remifentanil reduseres, vil spontan respirasjon mest sannsynlig gjenopptas ved beregnede remifentanilkonsentrasjoner på 1-2 ng/ml. Som ved manuelt kontrollert infusjon skal postoperativ analgesi med langtidsvirkende analgetika etableres før avslutning av infusjonen. (Se ”Retningslinjer for oppfølging av postoperative pasienter” under ”Manuelt kontrollert infusjon” ovenfor.)

Da det ikke finnes tilstrekkelige data for bruk av remifentanil TCI som smertestillende postoperativt er dette ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelige kliniske data er ikke tilstrekkelige til å kunne gi doseringsanbefalinger for bruk under hjertekirurgi.

4.2.3 Bruk i intensiv pleie

Remifentanil kan til å begynne med brukes som eneste medikament for å frembringe analgesi og sedasjon hos pasienter i intensiv pleie som er avhengige av kunstig åndedrett.

Det anbefales at den initiale infusjonshastigheten av remifentanil er 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) - 0,15 µg/kg/minutt (9 µg/kg/time). Infusjonshastigheten kan økes i trinn på 0,025 µg/kg/minutt (1,5 µg/kg/time) for å oppnå det ønskede nivået av analgesi og sedasjon, men det må gå minst 5 minutter mellom hver dosejustering. Infusjonshastigheten til remifentanil må justeres etter pasientens analgesi- og sedasjonsnivå, som skal overvåkes nøye og vurderes jevnlig. Dersom en infusjonshastighet på 0,2 µg/kg/minutt (12 µg/kg/time) nås uten at det ønskede sedasjonsnivået er oppnådd, anbefales det at administrasjon av et passende sedativa startes (se nedenfor). Dosen med sedativum skal titreres for å oppnå ønsket sedasjonsnivå. Videre økning i infusjonshastigheten til remifentanil i trinn på 0,025 µg/kg/minutt (1,5 µg/kg/time) kan foretas dersom ytterligere analgesi er påkrevd.

Remifentanil har blitt studert i kontrollerte kliniske studier hos pasienter i intensiv pleie i opp til tre dager. Det finnes begrensede data fra kliniske studier for lengre perioder.

Remifentanil TCI har ikke blitt studert hos pasienter i intensiv pleie, og administrasjon av remifentanil TCI er derfor ikke anbefalt for disse pasientene.

Følgende tabell oppsummerer starthastigheter for infusjon og typiske doseringsområder som frembringer analgesi og sedasjon:

DOSERINGSANBEFALING FOR BRUK AV REMIFENTANIL I INTENSIV PLEIE

KONTINUERLIG INFUSJON µg/kg/minutt (µg/kg/time)	
Starthastighet	Vedlikeholdshastighet
0,1 (6) - 0,15 (9)	0,006 (0,36) - 0,74 (44,4)

Bolusdoser med remifentanil anbefales ikke i intensiv pleie.

Bruk av remifentanil vil redusere dosen av andre sedativa som gis samtidig. Typiske startdoser for sedativa er gitt nedenfor:

ANBEFALTE STARTDOSER FOR SEDATIVA

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusjon (mg/kg/time)
Propofol	Opp til 0,5	0,5
Midazolam	Opp til 0,03	0,03

For å tillate separat titrering av de ulike stoffene, skal de ikke gis som en blanding i samme infusjonspose.

Tilleggsanalgesi for kunstig ventilerte pasienter i situasjoner som krever dette

Infusjonshastigheten til remifentanil kan økes ved behov for økt analgesi i forbindelse med f.eks. endotrakeal sugning, sårskift, fysioterapi eller andre smertefulle/stimulerende prosedyrer. Det anbefales en remifentanilinfusjonshastighet på minst 0,1 µg/kg/minutt (6 µg/kg/time) i minst 5 minutter før start av den aktuelle prosedyren. Videre doseendringer kan foretas hvert 2. til 5. minutt.

Dosen kan økes med 25 % til 50 % av gangen i påvente av, eller som respons på, krav til økt analgesi. En gjennomsnittlig infusjonshastighet på 0,25 µg/kg/minutt (15 µg/kg/time), men maksimalt 0,75 µg/kg/minutt (45 µg/kg/time) har blitt gitt for å frembringe tilleggsanestesi under stimulerende prosedyrer.

Oppstart av alternativ analgetisk behandling før remifentanilinfusjonen skrus av

Effekten av remifentanil opphører svært raskt. Uansett hvor lenge infusjonen har pågått vil det ikke være noen gjenværende opioideffekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Alternative analgetika og sedativa må administreres i tilstrekkelig tid før remifentanilinfusjonen skrus av, slik at terapeutisk effekt nås for disse stoffene før effekten av remifentanil opphører. Det anbefales derfor at valg av medikament(er), dose og tidspunkt for dosering planlegges før remifentanilinfusjonen skrus av.

Veiledning for ekstubering og stans i remifentanilinfusjon

For å sikre en enkel avslutning av remifentanilbehandlingen, anbefales det at infusjonshastigheten til remifentanil titreres ned i trinn på 0,1 µg/kg/minutt (6 µg/kg/time) over en periode på opp til 1 time før ekstubasjon.

Etter ekstubasjon skal infusjonshastigheten reduseres med 25 % av gangen med minst 10 minutters mellomrom inntil infusjonen skrus av. Når respiratoren kobles fra skal infusjonshastigheten til remifentanil ikke økes. Det skal kun foregå nedtitrering med tillegg av alternative analgetika ved behov.

Når remifentanilinfusjonen skrus av skal kanylen skylles med infusjonsvæske eller fjernes for å hindre påfølgende utilsiktet administrering av remifentanil.

Når andre opioider administreres som en del av overgangen til alternative analgetika, må pasienten overvåkes nøye. Fordelen ved å gi adekvat analgesi må alltid veies opp mot den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon som disse midlene representerer.

4.2.3.1 Barn i intensiv pleie

Det finnes ingen tilgjengelige data som omhandler bruk hos barn i intensiv pleie.

4.2.3.2 Pasienter i intensiv pleie med nedsatt nyrefunksjon

Dosene som er anbefalt ovenfor kan også brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som gjennomgår renal utskiftningsterapi (dialyse og hemofiltrering) – se pkt. 5.2.

Target Controlled Infusion (TCI)

Remifentanil TCI har ikke blitt undersøkt hos pasienter i intensiv pleie.

4.2.4 Spesielle pasientgrupper

4.2.4.1 Eldre (> 65 år)

Generell anestesi

Initial startdose bør halveres i forhold til vanlig voksen dose, og deretter skal dosen titreres etter individuelle behov, ettersom denne pasientgruppen har økt farmakodynamisk følsomhet overfor remifentanil.

Dosejusteringen gjelder for alle faser av anestesian inkludert innlednings-, vedlikeholds- og umiddelbar postoperativ fase.

Da eldre har økt sensitivitet ovenfor remifentanil skal den initielle blodkonsentrasjonen ved bruk av TCI i denne populasjonen være 1,5 til 4 ng/ml med påfølgende titrering til respons.

Anestesi ved hjertekirurgi

Ingen initial dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 4.2.2 Anestesi ved hjertekirurgi, doseringsanbefaling).

Intensiv pleie

Ingen initial dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 4.2.3 Bruk i intensiv pleie).

4.2.4.2 Overvektige pasienter

Ved bruk av manuelt kontrollert infusjon skal initialdosen til overvektige pasienter reduseres, og baseres på normalvekt og ikke på reell kroppsvekt.

Med beregning av "lean body mass" (LBM) som brukt i Minto-modellen, vil LBM sannsynligvis være underestimert hos kvinnelige pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$ og hos mannlige pasienter med BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$. For å unngå underdosering av disse pasientene skal remifentanil TCI titreres forsiktig til individuell respons.

4.2.4.3 Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosereduksjon til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, heller ikke til pasienter i intensiv pleie.

4.2.4.4 Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosereduksjon til pasienter med nedsatt leverfunksjon, ettersom den farmakokinetiske profilen til remifentanil er uforandret. Pasienter med alvorlig leversvikt er imidlertid mer følsomme overfor respirasjonsdepresjon forårsaket av remifentanil, og skal overvåkes nøye. Dosen skal titreres etter individuelle behov.

4.2.4.5 Nevrokirurgi

Begrenset klinisk erfaring med remifentanil i forbindelse med nevrokirurgi har så langt ikke vist at det er nødvendig med noen særskilte doseringsanbefalinger.

4.2.4.6 ASA III/IV-pasienter

Generell anestesi:

Den hemodynamiske effekten av potente opioider forventes å være mer uttalt hos ASA III/IV-pasienter. Forsiktighet må derfor utvises, og det anbefales at startdosen av remifentanil reduseres og deretter titreres til effekt. Det er ikke tilstrekkelig data til å anbefale bruk til barn.

Ved bruk av TCI skal et lavere initialt mål på 1,5 til 4 ng/ml brukes i ASA III- eller IV-pasienter. Deretter titreres det til respons.

Anestesi ved hjertekirurgi:

Ingen dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 4.2.2 Anestesi ved hjertekirurgi, doseringsanbefaling).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet remifentanil, andre fentanylderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Epidural eller intratekal administrering (på grunn av innhold av glysin).

Remifentanil skal ikke brukes som eneste medikament i forbindelse med anestesi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Remifentanil skal bare brukes i de tilfeller man har mulighet for monitorering og støtte av respirasjon og kardiovaskulær funksjon. Må bare brukes av personell som er opplært i bruk av anestesimidler, og som kan tolke og håndtere kjente bivirkninger i forbindelse med potente opioider, inkludert gjenopplivning ved respiratorisk- eller hjertestans. Bruk av remifentanil krever at man er opplært i etablering og opprettholdelse av frie luftveier og utføring av kunstig ventilering. Nøye overvåking er spesielt påkrevd ved eventuell fortsatt infusjon i en overgangsfase etter avsluttet anestesi. Bruk av Ultiva ved intensiv overvåkning av mekanisk ventilerte pasienter anbefales ikke for en behandlingsperiode utover 3 dager.

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor legemidler i en annen opioidklasse kan utvikle en hypersensitivitetsreaksjon etter administrasjon av remifentanil. Forsiktighet bør utvises før bruk av remifentanil hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Raskt avtagende effekt / Overgang til alternativ analgesi

Innen 5-10 minutter etter at remifentanil er seponert, vil det ikke være noen gjenværende opioideffekt fordi effekten av remifentanil opphører svært raskt. Til de pasientene som gjennomgår operasjoner hvor man kan forvente postoperative smerter, bør analgetika administreres før eller rett etter seponering av remifentanil. Risiko for toleranseutvikling og hyperalgesi, med assosierte hemodynamiske forandringer, må bli vurdert ved bruk i intensiv pleie. Forut for seponering av Ultiva må det bli gitt alternative smertestillende og beroligende medikamenter i tilstrekkelig god nok tid til at disse skal kunne ha oppnådd terapeutisk effekt. Valg og dosering av medikamenter bør på forhånd bli valgt ut i fra pasientens kirurgiske inngrep og grad av postoperativ oppfølging. Når det ved overgang til alternativ analgesi skal benyttes andre opioider, må nytten av adekvat postoperativ smertelindring alltid bli vurdert opp i mot risikoen for den respirasjonsdempende effekten av disse legemidlene.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Ultiva og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig foreskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Ultiva blir foreskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Muskelrigiditet - forebygging og behandling

Muskelrigiditet kan oppstå ved administrering av remifentanil i anbefalte doseintervaller.

I likhet med andre opioider, er insidensen av muskelrigiditet relatert til dose og administrasjonshastighet. Bolusinjeksjon skal derfor administreres over en tidsperiode på minst 30 sekunder. Behandling av muskelrigiditet indusert av remifentanil skjer ut i fra pasientens kliniske tilstand. Uttalt muskelrigiditet ved innledning av anestesi behandles med et muskelrelaksantium og/eller hypnotikum. Dersom muskelrigiditeten oppstår når remifentanil brukes som et analgetikum, bør infusjonen opphøre eller doseringshastigheten reduseres. Forbedring vil kunne observeres i løpet av få minutter etter at remifentanilinfusjonen er slått av. Alternativt kan en opioidantagonist administreres, men da er det mulig at den analgetiske virkningen av remifentanil vil svekkes eller opphøre.

Respirasjonsdepresjon - forebygging og behandling

I likhet med alle potente opioider, kan remifentanil gi respirasjonsdepresjon. Remifentanil skal derfor alltid brukes der hvor utstyr for monitorering og håndtering av respirasjonsdepresjon er tilgjengelig. Respirasjonsdepresjon skal håndteres på egnet måte, inkludert reduksjon av infusjonshastigheten med 50 %, eller at behandlingen avbrytes for en kortere periode. Remifentanil har ikke vist seg å forårsake tilbakevendende respirasjonsdepresjon, selv ikke etter langvarige infusjoner. Det er mange faktorer som påvirker postoperativ ”recovery”, og det er derfor viktig å sikre at pasienten er ved full bevissthet og at tilstrekkelig spontan ventilering er oppnådd før pasienten utskrives fra overvåkning.

Kardiovaskulære effekter

Risiko for kardiovaskulære effekter som hypotensjon og bradykardi som i sjeldne tilfeller kan medføre asystole/hjertestans (se pkt. 4.5 og 4.8) kan behandles med reduksjon av infusjonshastigheten, doseendring av øvrig anestesi eller ved bruk av væskeinfusjon, vasopressor eller antikolinergika som nødvendig.

Svekkede, hypovolemiske, hypotensive og eldre pasienter kan være mer sensitive overfor kardiovaskulære effekter forårsaket av remifentanil.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles under gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemidelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Seponering av behandlingen og seponeringssyndrom

Gjentatt administrasjon med korte intervaller i lengre perioder kan medføre utvikling av seponeringssyndrom etter avsluttet behandling. Det er sjeldne rapporter om symptomer som takykardi, hypertensjon og agitasjon ved brå seponering, særlig etter langvarig administrering av remifentanil i mer enn 3 dager. I de tilfeller hvor det har vært rapportert, har reintroduksjon og gradvis reduksjon i infusjonen vist seg å være gunstig.

Bruk av Ultiva ved intensiv overvåkning av mekanisk ventilerte pasienter anbefales ikke for en behandlingsperiode utover 3 dager.

Utsiktet administrasjon:

Restmengder av remifentanil i infusjonsslangen og/eller kanylen kan ved skylling av disse føre til respirasjonsdepresjon, apné og/eller muskelrigiditet. Dette kan unngås ved å gi remifentanil via en rask infusjonsvei eller en egen infusjonsvei som fjernes når remifentanilinfusjonen er avsluttet.

Spedbarn

Det foreligger begrensede data angående bruk til nyfødte/spedbarn under 1 år (se pkt. 4.2.1.3 og 5.1).

Ultiva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metaboliseres ikke av plasmakolinesterase, og det forventes derfor ikke interaksjon med legemidler som metaboliseres av dette enzymet.

Remifentanil reduserer dosen av inhalerte og intravenøse anestetika og benzodiazepiner som kreves ved anestesi både når midlet gis ved manuelt kontrollert infusjon og ved TCI. Dersom dosen av CNS-depressiva gitt samtidig ikke reduseres, kan pasienten oppleve økt insidens av bivirkninger assosiert med disse legemidlene (se pkt. 4.2). Det har vist seg at doser av isofluran, tiopental og propofol kan reduseres med opptil 75 % ved samtidig infusjon med remifentanil.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt.

Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.

Samtidig administrasjon av remifentanil og et serotonergt middel, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAOI), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av MAOI. Irreversible MAOI bør seponeres minst 2 uker før bruk av remifentanil.

Den kardiovaskulære effekten av remifentanil (hypotensjon og bradykardi) kan forverres hos pasienter som tar kardiodepressiva, slik som betablokkere og kalsiumantagonister.

Etter å ha fått Ultiva, anbefales det å unngå alkoholholdig drikke.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Risiko ved bruk under graviditet er ikke avklart. Det foreligger ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier på gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksiske effekter. Remifentanil skal kun brukes under graviditet dersom de forventede fordelene for moren oppveier en potensiell risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om remifentanil blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Remifentanilanaloger skilles ut i morsmelk, og forbindelser relatert til remifentanil er funnet i melk hos rotte etter administrering av remifentanil. Forsiktighet bør derfor utvises når remifentanil administreres til kvinner som ammer. Mødre som ammer bør ikke amme de første 24 timene etter at de har fått remifentanil.

Fødsel

Sikkerhetsprofilen til remifentanil ved bruk under fødselsveer og fødsel er ikke klarlagt. Det er ikke tilstrekkelige data til å anbefale bruk av remifentanil under fødselsveer eller keisersnitt. Remifentanil passerer placenta, og fentanilanaloger kan forårsake respirasjonsdepresjon hos barnet. Se for øvrig pkt. 5.2, Overføring via placenta og morsmelk. Hvis remifentanil likevel blir administrert, må pasienten og det nyfødte barnet overvåkes med tanke på overdrevet sedasjon eller respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

Vanlige forholdsregler følges med hensyn til forsiktighet etter anestesi, og evt. ved hjemreise etter dagkirurgisk behandling.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene skyldes μ -opioidagonisteffekten. Insidensen av bivirkningsrapportering både fra kontrollerte kliniske studier ved administrasjon av anbefalt dosering, og fra erfaring etter

markedsføring, er gjengitt nedenfor. Bivirkningene opphørte i løpet av minutter etter at administrasjon av remifentanil ble avsluttet, eller når hastigheten av remifentaniladministrasjon ble redusert. Bivirkningsfrekvensene under er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert hos pasienter som har fått remifentanil sammen med ett eller flere andre anestetika.
	Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk.
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Legemiddelavhengighet, seponeringssyndrom.
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Muskelrigiditet.
	Sjeldne	Sedasjon (ved reversering fra generell anestesi).
	Ikke kjent	Kramper.
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi.
	Sjeldne	Asystole/hjertestans, vanligvis etter bradykardi, har blitt rapportert hos pasienter som har fått remifentanil sammen med andre anestetika.
	Ikke kjent	Atrioventrikulærblokk, arytmi
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon.
	Vanlige	Postoperativ hypertensjon.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Akutt respirasjonsdepresjon, apné, hoste.
	Mindre vanlige	Hypoksi.
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast.
	Mindre vanlige	Forstoppelse.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Kløe.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Postoperativ skjelving.
	Mindre vanlige	Postoperative smerter.
	Ikke kjent	Legemiddeltoleranse.

Seponering av behandling

Symptomer etter seponering av remifentanil, inkludert takykardi, hypertensjon og agitasjon, er i sjeldne tilfeller rapportert ved brå avslutning, særlig etter administrering over en periode på mer enn 3 dager (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Overdosering manifesteres som forsterket farmakologisk respons på remifentanil.

Remifentanils korte virketid begrenser potensialet for skadelige effekter grunnet overdosering til perioden rett etter administrering. Når infusjonen skrur av, opphører effekten i løpet av 10 minutter.

Behandling

Ved overdosering bør behandlingen med remifentanil avbrytes. Pasientens frie luftveier må opprettholdes, oksygentilførsel og assistert/kontrollert ventilasjon igangsettes, og den kardiovaskulære funksjon må ivaretas. Hvis respirasjonsdepresjon følges av muskelrigiditet, kan det være nødvendig å gi et muskelrelakserende middel for å lette utføring av assistert/kontrollert ventilasjon. Ved alvorlig eller vedvarende hypotensjon bør intravenøs væske og vasopressor gis.

Intravenøs administrering av en opioidantagonist som nalokson kan benyttes som antidot ved alvorlig respirasjonsdepresjon og muskelrigiditet. Det er liten sannsynlighet for at respirasjonsdepresjonen ved overdosering varer lengre enn effekten av remifentanil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioidanestetika, ATC-kode: N01AH06

Selektiv μ -opioidagonist med raskt innsettende effekt og svært kort virketid. Den μ -opioide aktiviteten motvirkes av opioidantagonister som nalokson.

Det er ikke vist noen histaminfrigjøring etter administrering av remifentanil i bolusdoser opp til 30 $\mu\text{g/kg}$.

Nyfødt/spedbarn (under 1 år)

Effekt og sikkerhet av remifentanil er blitt sammenliknet med halotan i en randomisert (2:1-forhold, remifentanil:halotan), åpen, parallellgruppe, multisenterstudie med 60 opptil 8 uker gamle barn (gjennomsnittlig 5,5 uker gamle) i ASA-klasse I-II som gjennomgikk pyloromyotomi. Remifentanil ble gitt som en kontinuerlig infusjon med 0,4 $\mu\text{g/kg/minutt}$ i tillegg til supplerende doser eller nødvendige endringer i infusjonshastighet, og halotan ble gitt som 0,4 % med supplerende økning ved behov. Opprettholdelse av anestesi ble oppnådd ved administrering av 70 % nitrogenoksid (N_2O) og 30 % oksygen i tillegg. Recovery-tid for remifentanilgruppen var bedre enn for halotangruppen, men ikke signifikant.

Bruk ved total intravenøs anestesi (TIVA) – barn 6 mnd-16 år

TIVA med remifentanil i pediatrik kirurgi har blitt sammenliknet med inhalasjon av anestesi i tre randomiserte, åpne studier. Resultatene er oppsummert i tabellen under:

Type kirurgi	Alder (år), (N)	Anestetika (opprettholdelse av anestesi)	Tid til ekstubering (minutter) (gj.snitt (SD))
Nedre abdominal/urologisk kirurgi	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/time) + remifentanil (0,125 – 1,0 $\mu\text{g/kg/minutt}$)	11,8 (4,2)
		Inhalasjonsanestesi: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) og remifentanil (0,125 – 1,0 $\mu\text{g/kg/minutt}$)	15,0 (5,6) (p < 0,05)

ØNH-kirurgi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/time) + remifentanyl (0,5 µg/kg/minutt)	11 (3,7)
		Inhalasjonskirurgi: desfluran (1,3 MAC) og N ₂ O-blanding	9,4 (2,9) Ikke signifikant
Generell eller ØNH-kirurgi	2-12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2 – 0,5 µg/kg/minutt) + propofol (100 - 200 µg/kg/minutt)	Sammenliknbare ekstuberingstider (basert på begrensede data)
		Inhalasjonsanestesi: sevofluran (1 – 1,5 MAC) + N ₂ O-blanding	

I studien på nedre abdominal/urologisk kirurgi som sammenliknet remifentanyl/propofol med remifentanyl/sevofluran, forekom hypotensjon signifikant oftere med remifentanyl/sevofluran, og bradykardi forekom signifikant oftere med remifentanyl/propofol. I studien på ØNH-kirurgi som sammenliknet remifentanyl/propofol med desfluran/nitrogenoksid, ble det sett en signifikant høyere hjerterefrekvens hos de som fikk desfluran/nitrogenoksid sammenliknet med remifentanyl/propofol og utgangsverdier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter administrering av remifentanyl er den effektive biologiske halveringstiden 3-10 minutter. Gjennomsnittlig clearance hos unge, friske personer er 40 ml/minutt/kg, hvor det sentrale distribusjonsvolum er 100 ml/kg og distribusjonsvolum ved steady-state er 350 ml/kg. Konsentrasjonen av remifentanyl i blod er proporsjonal med administrert dose ved anbefalte doseringsområder. For hver 0,1 µg/kg/minutt endring i infusjonshastigheten vil konsentrasjonen i blodet endres med 2,5 ng/ml innen 5-10 minutter. Proteinbindingsgraden er ca. 70 %.

Biotransformasjon

Metaboliseres av uspesifikke esteraser i blod og vev til et inaktivt karboksylsyrederivat som har en potens på 1/4600 sammenlignet med remifentanyl. Kliniske studier indikerer at all farmakologisk aktivitet kan relateres til remifentanyl. Metabolittens halveringstid hos friske voksne er 2 timer, og ca. 95 % av metabolitten utskilles via nyrene i løpet av 7-10 timer. Remifentanyl er ikke et substrat for plasmakolinesterase.

Overføring via placenta og morsmelk

Studier på kaniner og rotter har vist at remifentanyl passerer placenta. I en klinisk studie på kvinner som fikk utført keisersnitt, var konsentrasjonen av remifentanyl ca. 50 % i fosterets blod sammenlignet med morens blod. Arterie/veneforhold for remifentanyl var ca. 30%, noe som indikerer at remifentanyl metaboliseres hos nyfødte.

Remifentanylrelatert materiale utskilles i melk hos rotter. Overgang i morsmelk hos mennesker er ikke kjent.

Anestesi ved hjertekirurgi

Remifentanyls clearance reduseres med ca. 20 % ved hypotermisk (28 °C) kardiopulmonær bypass. Senking av kroppstemperatur reduserer clearance med 3 % per grad.

Nedsatt nyrefunksjon

Det raske opphørert av remifentanylbasert sedasjon og analgesi er ikke påvirket av nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til remifentanyl endres ikke vesentlig hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, selv ikke etter administrasjon i inntil 3 dager i intensiv pleie.

Clearance av karboksylsyremetabolitten reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos enkelte pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon i intensiv pleie, kan konsentrasjonen av karboksylsyremetabolitten være mer enn 250 ganger høyere enn remifentanylkonsentrasjonen ved

steady state. Kliniske data viser at akkumulering av metabolitten ikke resulterer i klinisk relevante μ -opioide effekter hos disse pasientene, selv ikke etter administrasjon av remifentanilinfusjoner i opptil 3 dager.

Det er ikke noe bevis for at remifentanil ekstraheres ved renal utskiftningsterapi (dialyse og hemofiltrering).

Minst 30 % av karboksylsyremetabolitten ekstraheres ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til remifentanil endres ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller i anhepatisk fase ved levertransplantasjonskirurgi. Denne pasientgruppen vil være noe mer sensitiv overfor de respirasjonsdepressive egenskapene til remifentanil. Pasientgruppen bør derfor overvåkes nøye og dosen titreres for å tilpasses den enkelte pasients behov.

Barn

Gjennomsnittlig clearance av og steady state distribusjonsvolum for remifentanil er forhøyet hos yngre barn og synker til verdiene for unge, friske voksne ved 17-årsalderen. Halveringstiden for remifentanil er ikke signifikant forskjellig hos spedbarn og ungdommer. Dersom infusjonshastigheten til remifentanil endres, skal derfor endringen i analgetisk effekt være rask og lik den som er sett hos friske ungdommer. Farmakokinetikken med hensyn til karboksylsyremetabolitten hos barn i alderen 2-17 år er lik den som er sett hos voksne etter at det er gjort korreksjoner for forskjell i kroppsvekt.

Eldre

Clearance av remifentanil er svakt redusert (ca. 25 %) hos eldre pasienter (> 65 år) sammenlignet med yngre pasienter. Den farmakodynamiske aktiviteten øker med alderen. Eldre pasienter har en remifentanil EC₅₀ for dannelsen av deltabølger ved elektroencefalogram (EEG) som er 50 % lavere enn hos yngre pasienter. Dette indikerer at initialdosen av remifentanil bør reduseres med 50 % til eldre pasienter, og deretter titreres forsiktig for å oppfylle individuelle pasientbehov.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Forventede tegn på μ -opioid intoksikasjon ble observert hos ikke-ventilerte mus, rotter og hunder etter store bolusdoser med remifentanil. Rotter overlevde etter dosering med 5 mg/kg remifentanil. Hypoksiinduserte mikrobldninger i hjernen hos hund ble observert.

Toksitet ved gjentatt dosering

Bolusdoser av remifentanil ble gitt til ikke-ventilerte rotter og hunder. Dette resulterte i respirasjonsdepresjon i alle dosegrupper og mikrobldninger i hjernen hos hundene. Videre undersøkelser har vist at mikrobldningene var forårsaket av hypoksi og ikke av remifentanil. Mikrobldninger ble ikke observert i infusjonsstudier fordi disse ble utført ved doser som ikke forårsaket respirasjonsdepresjon.

Intratekal administrering av remifentanil hos hunder ga agitasjon, smerter, ubalanse og svekket funksjon av bakbena. Disse effektene er antatt å skyldes glysin. Intratekal administrering er derfor kontraindisert hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksitet

Remifentanil reduserte fertiliteten hos hannrotter etter daglige injeksjoner i minst 70 dager. Fertiliteten ble ikke påvirket hos hunnrotter. Teratogen effekt er ikke observert i rotte og kanin.

Gentoksitet

Remifentanil ga positivt utslag i 2 *in vitro*-studier etter metabolsk aktivisering: Muselymfomtest og kinesisk hamster ovariecellestest. Dette utslaget ble ikke bekreftet i øvrige *in vitro*-tester eller *in vivo*-

tester, og behandling med remifentanil antas derfor ikke å innebære noen risiko med hensyn på gentoksisitet.

Effekt på QT

Remifentanil økte varigheten av aksjonspotensialet i purkinjefibre isolert fra hund ved konsentrasjoner på 1 µM eller høyere (> 5 ganger maksimal plasmakonsentrasjon sett ved klinisk bruk).

Hovedmetabolitten, syreformen av remifentanil, hadde ingen effekt på varigheten av aksjonspotensialet (maksimal konsentrasjon på 10 µM).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glysin

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroksid (kan brukes til pH-justering ved behov)

6.2 Uforlikeligheter

Må bare rekonstitueres og fortynnes med anbefalte infusjonsoppløsninger.

Må ikke rekonstitueres, fortynnes eller blandes i samme oppløsning som Ringer laktat¹ eller Ringer laktat og 50 mg/ml glukose² eller propofol.

Det anbefales ikke å gi remifentanil sammen med blod/serum/plasma, fordi uspesifikke esteraser i blodprodukter kan føre til hydrolyse av remifentanil til inaktiv forbindelse.

Må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

1 mg: 18 måneder

2 mg: 2 år

5 mg: 3 år

Rekonstituert oppløsning er stabil i 24 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes straks etter åpning. Dersom det ikke brukes straks er oppbevaringstid ved bruk og forholdene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre oppløsning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Ubrukt oppløsning kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ultiva fylles i hetteglass av klart type I-glass og forsegles med en brombutylgummipropp som holdes på plass med en avrivningsforsegling i aluminium.

Kartong inneholdende 5 stk. 1mg remifentanil frysetørret pulver i en 3 ml beholder.

¹ Ringer laktat er avregistrert i Norge.

² Ringer laktat og 50 mg/ml glukose er ikke registrert i Norge.

Kartong inneholdende 5 stk. 2 mg remifentanil frysetørret pulver i en 5 ml beholder.
Kartong inneholdende 5 stk. 5 mg remifentanil frysetørret pulver i en 10 ml beholder.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs, og har pH 2,5 – 3,5.
Tilberedes til intravenøs bruk ved å tilsette 1, 2 eller 5 ml fortynningsvæske, som gir en rekonstituert oppløsning på 1 mg/ml remifentanil. For bruk ved manuelt kontrollert infusjon skal den rekonstituerte oppløsningen fortynnes til 20-250 µg/ml (50 µg/ml er anbefalt fortynning for voksne og 20-25 µg/ml for barn fra 1 år og oppover). Remifentanil skal ikke brukes i TCI uten ytterligere fortynning (20-50 µg/ml er den anbefalte konsentrasjonen av remifentanil brukt i TCI).

Fortynningen er avhengig av sprøytepumpen og forventet behov hos pasienten.

En av følgende i.v. oppløsninger skal brukes ved fortynning:

Sterilt vann, glukose 50 mg/ml, glukose 50 mg/ml og 9 mg/ml natriumklorid, natriumklorid 4,5 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml.

Remifentanil kan blandes med Ringer laktat injeksjonsvæske³, Ringer laktat og 50 mg/ml glukose injeksjonsvæske⁴ samt propofol dersom samtidig administrering skjer via en løpende infusjon med slike infusjonsvæsker.

³ Ringer laktat er avregistrert i Norge.

⁴ Ringer laktat og 50 mg/ml glukose er ikke registrert i Norge.

Følgende tabeller gir veiledning om infusjonshastigheten for remifentanyl ved manuelt kontrollert infusjon:

Tabell 1: Infusjonshastighet (ml/kg/time) for administrering av Ultiva

Infusjonshastighet av legemiddel (µg/kg/minutt)	Infusjonshastighet (ml/kg/time)			
	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	ikke anbefalt
0,025	0,075	0,06	0,03	ikke anbefalt
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 2: Infusjonshastighet (ml/time) for en 20 µg/ml oppløsning av Ultiva

Infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Pasientvekt (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 3: Infusjonshastighet (ml/time) for en 25 µg/ml oppløsning av Ultiva

Infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Pasientvekt (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,30	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 4: Infusjonshastighet (ml/time) for en 50 µg/ml oppløsning av Ultiva

Infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Pasientvekt (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 5: Infusjonshastighet (ml/time) for en 250 µg/ml oppløsning av Ultiva

Infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Pasientvekt (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

Tabellen nedenfor viser ekvivalente blodkonsentrasjoner av remifentanil ved bruk av en TCI-tilnærming for en rekke manuelt kontrollerte infusjonshastigheter ved steady state.

Tabell 6: Manuelt kontrollert infusjon av remifentanil ved ulike hastigheter ($\mu\text{g/kg/minutt}$) ved steady state og tilhørende estimerte konsentrasjoner av remifentanil i blod. Blodkonsentrasjonene (ng/ml) er estimert ved bruk av Minto (1997) farmakokinetisk modell for en 40 år gammel mannlig pasient på 70 kg og 170 cm

Infusjonshastighet ($\mu\text{g/kg/minutt}$)	Remifentanil blodkonsentrasjon (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 95-3195
2 mg: 13-9568
5 mg: 13-9567

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.12.97/16.12.2007

10. OPPDATERINGSDATO

14.11.2023