

PRODUKTRESUMÉ

for

Remifentanil ”B. Braun”, Pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

27097

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Remifentanil ”B. Braun”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Remifentanil ” B. Braun” 1 mg

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 1 mg remifentanil.

Remifentanil ” B. Braun” 2 mg

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 2 mg remifentanil.

Remifentanil ” B. Braun” 5 mg

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 5 mg remifentanil.

Hver ml Remifentanil ” B. Braun” 1 mg/2 mg/5 mg pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg remifentanil, såfremt det er tilberedt som anbefalet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite eller gulligt, kompakt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Remifentanil er indiceret som et analgetikum til brug ved indledning og/eller vedligeholdelse af generel anæstesi.

Remifentanil er indiceret som analgetikum til mekanisk ventilerede patienter, der er i intensiv behandling og er 18 år eller ældre.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Remifentanyl må kun gives i omgivelser med fuldt udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion og kun af personer med særlig uddannelse i brugen af anæstetimidler og træning i at genkende og behandle de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder respiratorisk og kardiovaskulær genoplivning. Denne uddannelse må inkludere etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation.

Kontinuerlig infusion af remifentanyl skal gives via en kalibreret pumpe i en infusionslange med høj gennemstrømningshastighed eller via en selvstændig infusionslange. Infusionsslangen tilsluttes direkte til den venøse kanyle, eller tæt på den, for at minimere det potentielle "døde rum" (se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger, herunder tabeller med eksempler på infusionshastigheder i relation til legemsvægt, der skal hjælpe med at titrere remifentanyl i henhold til patientens anæstesibehov – se nedenfor).

Omhyggelighed kræves med henblik på at undgå at infusionsslangen tillukkes eller adskilles fra den intravenøse adgang, og infusionsslangerne skal gennemskylles tilstrækkeligt efter brug for at fjerne rester af remifentanyl (se pkt. 4.4). Infusionsslangen skal fjernes efter brug for at undgå utilsigtet brug.

Remifentanyl kan gives ved ”*Target Controlled Infusion*” (TCI) ved hjælp af et godkendt infusionsaggregat, som har indbygget den farmakokinetiske Minto-model, således at der korrigeres for alder og ”*Lean Body Mass*” (LBM).

Remifentanyl er kun til intravenøs brug og må ikke gives epiduralt eller intrathekalt (se pkt. 4.3).

Fortynding

Remifentanyl kan fortyndes yderligere efter rekonstitution af det lyofiliserede pulver. Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser og pkt. 6.6 for anbefalede fortyndingsvæsker og instruktioner/fortynding af produktet før administration.

4.2.1 Generel anæstesi

Remifentanyl skal administreres individuelt efter patientrespons.

4.2.1.1 Voksne

Administration ved Manuelt styret infusion (Manually-Controlled Infusion (MCI))

Tabel 1: Doseringsvejledning for voksne

INDIKATION	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Initialdosis	Doserings- interval
Anæstesiindledning	1 (Givet over mindst 30 sekunder)	0,5 til 1	-
Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter			
• Nitrogenoxid (66 %)	0,5 til 1	0,4	0,1 til 2
• Isofluran (initialdosis 0,5 MAC)	0,5 til 1	0,25	0,05 til 2
• Propofol (initialdosis 100 mikrogram/kg/min)	0,5 til 1	0,25	0,05 til 2

Når remifentanil gives som bolusinjektion ved indledning, skal det gives over mindst 30 sekunder.

Remifentanil reducerer signifikant den nødvendige mængde hypnotikum, der kræves til vedligeholdelse af anæstesen ved de ovenfor anbefalede doser. Derfor bør isofluran og propofol gives som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk effekt (hypotension og bradykardi) af remifentanil (se nedenfor "Samtidig medicinering").

Der foreligger ingen oplysninger om doseringsanbefalinger ved samtidig brug af andre hypnotika, end dem, der er anført i tabellen med remifentanil.

Anæstesiindledning

Remifentanil bør gives med en standarddosis af et hypnotikum, f.eks. propofol, thiopental eller isofluran, ved anæstesiindledningen. Administration af remifentanil efter et hypnotikum vil reducere forekomsten af muskelstivhed. Remifentanil kan administreres med en infusionshastighed på 0,5-1 µg/kg/min med eller uden en initial bolusinjektion på 1 µg/kg givet over mindst 30 sekunder. Hvis endotracheal intubation vil finde sted senere end 8-10 minutter efter remifentanil-infusionen er påbegyndt, er bolusinjektion ikke nødvendig.

Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter

Efter endotracheal intubation bør infusionshastigheden af remifentanil nedsættes, som angivet i tabellen ovenfor, afhængigt af anæstesiteknik. På grund af remifentanils hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed kan administrationshastigheden under anæstesi titreres opad med 25 % til 100 % ad gangen eller nedad med 25 % til 50 % ad

gangen, hvert 2. til 5. minut for at opnå det ønskede niveau af μ -opioid-respons. Ved overfladisk anæstesi kan supplerende bolusinjektioner gives hvert 2. til 5. minut.

Anæstesi til patienter med spontan ventilation med en sikret luftvej (f.eks. larynx-anæstesi maske)

Hos anæstesi-patienter med sikret luftvej og spontan ventilation vil der sandsynligvis forekomme respirationsdepression ved anæstesi. Derfor skal der være opmærksomhed på de respiratoriske virkninger, der muligvis er kombineret med muskelstivhed. Særlig opmærksomhed er nødvendig for at justere dosis til den enkelte patient og assisteret ventilation kan blive nødvendig. Tilstrækkeligt udstyr skal være tilgængeligt til monitorering af patienter, der får remifentanil. Det er vigtigt, at disse faciliteter er fuldt udstyrede til at håndtere alle grader af respiratorisk depression (intuberingsudstyr skal være tilgængelig) og/eller muskelstivhed (for mere information se pkt.4.4).

Den anbefalede initiale infusionshastighed til supplerende analgesi hos patienter med spontan ventilation er 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ titreret til effekt. Intervallet af undersøgte infusionshastigheder går fra 0,025 til 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Bolusinjektioner kan ikke anbefales til patienter med spontan ventilation.

Remifentanil bør ikke anvendes som analgetikum i procedurer hvor patienterne forbliver ved bevidsthed eller hvor der ikke modtages nogen respiratorisk hjælp under proceduren.

Samtidig medicinering

Remifentanil nedsætter mængderne eller doserne af inhalationsanæstetika, hypnotika og benzodiazepiner, der kræves til anæstesi (se pkt. 4.5).

For følgende stoffer brugt til anæstesi er dosis blevet reduceret med op til 75 % ved samtidig anvendelse af remifentanil: isofluran, thiopental, propofol og temazepam.

Vejledning for seponering/fortsættende behandling i den umiddelbare postoperative periode

Da virkningen af remifentanil ophører meget hurtigt, vil der ikke være nogen opioidaktivitet tilbage 5-10 minutter efter seponeringen. Til de patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika før seponering af remifentanil. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den maksimale effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetikum bør tilpasses det operative indgreb og niveauet af den postoperative pleje.

Hvis det længerevarende analgetikum ikke har opnået tilstrækkelig virkning før operationens afslutning, kan administrationen af Remifentanil B. Braun fortsættes til opretholdelse af analgesien i den umiddelbare postoperative periode, indtil der er nået maksimal virkning af det længerevarende analgetikum.

Hvis remifentanil fortsættes efter indgrebet, bør det kun gives i omgivelser med fuldt udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion og under nøje opsyn af personer med særlig uddannelse i genkendelse og behandling af de respiratoriske virkninger ved potente opioider.

Derudover anbefales det, at patienter nøje overvåges postoperativt for smerte, hypotension og bradykardi.

Yderligere information om administration til mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling er givet under pkt. 4.2.3.

Hos patienter, som trækker vejret spontant, bør remifentanils initiale infusionshastighed nedsættes til 0,1 µg/kg/min. Infusionshastigheden kan derefter øges eller nedsættes med 0,025 µg/kg/min hvert 5. minut med henblik på at afpasse efter patientens analgesiniveau med graden af respirationsdepression.

Bolusinjektioner til analgesi frarådes i den postoperative periode hos patienter, der trækker vejret spontant.

Administration ved Target Controlled Infusion (TCI)

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter

Under indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør remifentanil TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhalerbart hypnotikum (se tabel 1 ovenover for manuel styret infusion). I forbindelse med disse midler kan en tilstrækkelig analgesi til induktion af anæstesi og til operation normalt opnås med målkoncentrationer af remifentanil i området 3-8 ng/ml i blodet. Remifentanil bør titreres til individuelt patient respons. Særlige stimulerende indgreb kan kræve koncentrationer på op til 15 ng/ml remifentanil i blodet.

Ved de ovenfor anbefalede doser, reducerer remifentanil væsentligt mængden af hypnotika, der kræves til vedligeholdelse af anæstesen. Derfor skal isofluran og propofol gives som anbefalet, så en øget hæmodynamisk effekt af remifentanil (hypotension og bradykardi) undgås (se tabel 1 ovenover for manuel styret infusion).

Den følgende tabel viser ækvivalent koncentration af remifentanil i blodet ved hjælp af TCI for forskellige manuelt styrede infusioner ved *steady state*:

Tabel 2: Koncentrationen af remifentanil i blodet (nanogram/ml) beregnet under anvendelse af Mintos farmakokinetiske model (1997) hos en 70 kg, 170 cm, 40 årig mandlig patient ved forskellige manuelt styrede infusionshastigheder (mikrogram/kg/min) ved steady state

Remifentanil infusionshastighed (mikrogram/kg/min)	Remifentanil blod koncentration (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

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, frarådes administration af remifentanil ved TCI til anæstesi med spontan ventilation.

Vejledning for seponering/fortsættende behandling i den umiddelbare postoperative periode

Når TCI infusionen afbrydes ved afslutningen af operationen, eller målkoncentrationen nedsættes, vil spontan respiration sandsynligvis igen begynde ved remifentanil koncentrationer i området 1-2 ng/ml. Som ved manuel styret infusion skal længerevarende postoperativ analgesi iværksættes inden operationens ophør (se også *Vejledning for*

seponering i pkt. 4.2: *Generel anæstesi / Voksne / Administration med manuelt styret infusion*)).

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, frarådes administration af remifentanil ved TCI behandling af postoperativ analgesi.

4.2.1.2 Pædiatriske patienter (1-12 år)

Samtidig administration af remifentanil og et intravenøst anæstesimiddell indledning af anæstesi er ikke blevet undersøgt detaljeret og frarådes derfor.

Anvendelsen af remifentanil ved TCI hos børn frarådes, da remifentanil ved TCI ikke er undersøgt hos pædiatriske patienter.

Vedligeholdelse af anæstesi

Følgende doser af remifentanil (se tabel 3) anbefales til vedligeholdelse af anæstesi:

Tabel 3: Doseringsvejledning for pædiatriske patienter (1-12 år)

SAMTIDIGT ANÆSTETIKUM*	REMIFENTANILBOLUS INJEKTION (mikrogram /kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION (mikrogram /kg/min)	
		Initialhastighed	Vedligeholdelseshastighed
Halothan (initialdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 til 1,3
Sevofluran (initialdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 til 0,9
Isofluran (initialdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 til 0,9

* samtidig administration af nitrogenoxid/oxygen i forholdet 2:1

Remifentanil skal administreres over mindst 30 sekunder, når det gives som bolusinjektion. Kirurgi bør tidligst påbegyndes 5 minutter efter remifentanil-infusionens start, hvis der ikke samtidig er givet en bolusdosis.

Ved administration af nitrogenoxid (70 %) og remifentanil alene bør den typiske vedligeholdelseshastighed være mellem 0,4 og 3 µg/kg/min. Data hos voksne foreslår 0,4 µg/kg/min som en passende starthastighed, selvom specifikke studier mangler.

Pædiatriske patienter skal monitoreres og dosis titreres så dybden af analgesien svarer til det kirurgiske indgreb.

Samtidig medicinering

Ved de ovenfor anbefalede doser reducerer remifentanil signifikant den nødvendige mængde hypnotikum, der kræves til vedligeholdelse af anæstesen betydeligt. Derfor bør isofluran, halothan og sevofluran administreres som anbefalet ovenfor for at undgå en øget hæmodynamisk effekt (hypotension og bradykardi). Der er ingen tilgængelige data vedrørende doseringsanbefalinger for samtidig brug af andre hypnotika (se afsnittet ovenover ”Administration af manuelt styret infusion (MCI)”, Samtidig medicinering).

Vejledning for behandling af patienter umiddelbart postoperativt/Etablering af alternativ analgesi før afbrydelse af remifentanil

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen residualvirkning 5-10 minutter efter seponering. Til de patienter, der får kirurgiske indgreb hvor der forventes postoperative smerter, bør der gives analgetika før seponering af remifentanil. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at opnå den terapeutiske effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetika, dosis og tidspunktet for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det svarer til det kirurgiske indgreb og niveauet af forventet postoperativ pleje (se pkt. 4.4.).

4.2.3.1 Nyfødte og spædbørn (under 1 år)

Der er begrænset erfaring med remifentanil fra kliniske studier med nyfødte og spædbørn (i alderen under 1 år, se pkt. 5.1). Den farmakokinetiske profil af remifentanil hos nyfødte og spædbørn (under 1 år) er, efter korrektion for legemsvægt (se pkt. 5.2), sammenlignelig med voksne. Der er dog utilstrækkelig kliniske data, så administration af remifentanil anbefales ikke til denne aldersgruppe.

Anvendelse til total intravenøs anæstesi (TIVA): der er begrænset erfaring fra kliniske studier med remifentanil i forbindelse med TIVA hos spædbørn (se pkt. 5.1). Der er dog utilstrækkelige kliniske data til at kunne give dosisbefalinger.

4.2.1.4 Særlige patientgrupper

For særlige patientgrupper (ældre og overvægtige patienter, nyre- og leversvækkede patienter, patienter, som gennemgår neurokirurgi og ASA III/IV patienter se pkt. 4.2.4).

4.2.2 Hjertereanæstesi

Administration ved manuel styret infusion

For doseringsvejledninger til patienter som får hjertekirurgi, se tabel 4 herunder:

Tabel 4: Doseringsvejledning for hjertereanæstesi

INDIKATION	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (µg/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION (µg/kg/min)	
		Initialhastighed	Typiske infusionshastig- heder
Intubering	Anbefales ikke	1	-
Vedligeholdelse af anæstesi	 		
<ul style="list-style-type: none"> • Isofluran (initialdosis 0,4 MAC) • Propofol (initialdosis 50 µg/kg/min) 	0,5 til 1	1	0,003 til 4
	0,5 til 1	1	0,01 til 4,3
Fortsættelse af postoperativ analgesi før ekstubering.	Anbefales ikke	1	0 til 1

Indledning af anæstesi

Efter administration af et hypnotikum for at opnå bevidstløshed, skal remifentanil gives med en initialhastighed på 1 µg/kg/min. Det kan ikke anbefales at give bolusinjektioner af remifentanil under indledning ved hjertekirurgi. Endotrakeal intubation bør tidligst finde sted 5 minutter efter infusionen er påbegyndt.

Vedligeholdelse af anæstesi

Efter endotrakeal intubation bør infusionshastigheden af remifentanil titreres efter patientens behov. Supplerende bolusdoser kan også gives efter behov. Højrisiko hjertepatienter, såsom patienter der gennemgår hjerteklapkirurgi eller patienter med ringe venstre ventrikelfunktion, bør maksimalt gives en bolusdosis på 0,5 µg/kg.

Disse doseringsanbefalinger gælder også under hypotermisk kardiopulmonær bypass (se pkt. 5.2).

Samtidig medicinering

Ved de ovenfor anbefalede doser reducerer remifentanil signifikant den nødvendige mængde af hypnotikum, der kræves til vedligeholdelse af anæstesen. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk effekt (hypotension og bradykardi). Der er ingen tilgængelige data om doseringsanbefalinger for samtidig brug af andre hypnotika og remifentanil (se afsnittet ovenfor: ”Administration ved manuelt styret infusion (MCI), samtidig medicinering”).

Vejledning for postoperativ behandling af patienten

Fortsættelse af postoperativ analgesi med remifentanil før ekstubering

Ved overflytning af patienten til det postoperative overvågningsafsnit anbefales det at infusionen af remifentanil fortsættes ved samme hastighed som ved afslutningen af operationen. Ved ankomst til overvågningsafsnittet bør niveauet af analgesi og sedation hos patienten omhyggeligt monitoreres, og infusionshastigheden af remifentanil skal justeres så det svarer til patientens behov (for yderligere information om behandling af intensiv-patienter, se pkt. 4.2.3).

Etablering af alternativ analgesi før afbrydelse af remifentanil

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering. Før seponering af remifentanil skal patienterne gives alternative analgetika og sedativa i tilstrækkelig tid i forvejen for at nå den terapeutiske effekt af disse stoffer. Det anbefales derfor, at valg af substanser, dosis og tidspunktet for administration planlægges før patienten trappes ud af respirator.

Vejledning for seponering af remifentanil

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der rapporteret hypertension, kulderystelser og smerter hos hjertepatienter umiddelbart efter seponering af remifentanil (se pkt. 4.8). For at begrænse risikoen for at disse forekommer, skal tilstrækkelig alternativ analgesi etableres (som beskrevet ovenfor) før infusionen af remifentanil afbrydes. Infusionshastigheden bør reduceres med 25 % ad gangen i intervaller på mindst 10 minutter, indtil infusionen stoppes. Ved udtrækning af respiratoren bør remifentanil infusionen ikke øges, og der bør kun titreres nedad suppleret med alternative analgetika efter behov. Det anbefales at hæmodynamiske ændringer, såsom hypertension og takykardi, behandles med alternative midler efter behov.

Når andre opioider gives som en del af behandlingsregimet ved overgang til alternativ analgesi skal patienten monitoreres nøje. Fordelen ved at give tilstrækkelig postoperativ analgesi skal altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsdepression med disse stoffer.

Administration ved TCI (Target Controlled Infusion)

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi

Ved indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede voksne patienter, bør remifentanil TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhalerbart hypnotikum (se tabel 4 "Doseringsvejledning for hjerteanaestesi" under pkt. 4.2.2). Denne kombination giver sædvanligvis en tilstrækkelig analgesi til hjerteoperation dog ved en højere koncentration af remifentanil end ved almindelig operation. Koncentrationer i blod op til 20 ng/ml har været anvendt i kliniske undersøgelser med titrering til individuelt patient respons. Ved de ovenfor anbefalede doser nedsætter remifentanil signifikant behovet for mængden af hypnotika, der kræves til opretholdelse af anæstesi. Derfor bør isofluran og propofol gives som anbefalet ovenfor, så en øget hæmodynamisk effekt (hypotension og bradykardi) af remifentanil undgås (se tabel 4 "Doseringsvejledning for hjerteanaestesi"). Information vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod under manuel styret infusion ses i tabel 2 "Koncentrationen af remifentanil i blodet (ng/ml) beregnet under anvendelse af Mintos model (1997)" i pkt. 4.2.1.1).

Vejledning vedrørende seponering/fortsættelse af behandling i den umiddelbare postoperative periode

Når TCI infusionen afbrydes efter operation eller målkoncentrationen nedsættes vil spontan respiration sandsynligvis påbegyndes ved en beregnet koncentration på 1-2 ng/ml remifentanil i blodet. Som ved manuel styret infusion skal postoperativ analgesi med langtidsvirkende analgetika igangsættes inden operationens ophør (se *Vejledning for seponering af remifentanil* i pkt. 4.2.1.1).

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, kan administration af remifentanil ved TCI ikke anbefales til smertelindring postoperativt.

4.2.3 Anvendelse under intensiv behandling

4.2.3.1 Voksne

Remifentanil kan anvendes til at give analgesi til mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling. Supplerende sedativa kan gives ved behov.

Remifentanil er undersøgt i velkontrollerede kliniske forsøg hos patienter i intensiv behandling i op til tre dage. Da patienterne ikke er undersøgt ud over de tre dage, er der ikke dokumentation for sikkerhed og effekt for længere behandling. Behandling i mere end tre dage anbefales derfor ikke.

Der foreligger ikke data vedr. administration af remifentanil ved TCI og det kan derfor ikke anbefales til patienter i intensiv behandling.

Til voksne anbefales, at remifentanil initieres med en infusionshastighed på 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) til 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/time). For at opnå det ønskede niveau af sedation og analgesi bør infusionshastigheden øges gradvist i trin på 0,025 µg/kg/min

(1,5 µg/kg/time). Der bør gå mindst 5 minutter mellem dosisjusteringerne. Niveauet af sedation og analgesi skal monitoreres omhyggeligt og jævnlige evalueres med henblik på justering af remifentanils infusionshastighed. Hvis der er nået en infusionshastighed på 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/time), og det ønskede sedationsniveau ikke er opnået, anbefales igangsætning af anden sederende behandling (se nedenfor). Doseringen af det sedative stof bør titreres således, at det ønskede sedationsniveau. Hvis yderligere analgesi er nødvendig, kan infusionshastigheden af remifentanil øges yderligere i trin af 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/time).

Tabellen nedenfor opsummerer de initiale infusionshastigheder og den typiske dosissintervaller for analgesi og sedation hos den enkelte patient:

Tabel 5: Doseringsvejledning for intensiv behandling med remifentanil

KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION µg/kg/min (µg/kg/time)	
Initialhastighed	Infusionshastighed
0,1 (6) til 0,15 (9)	0,006 (0,38) til 0,74 (44,64)

Bolusinjektioner med remifentanil anbefales ikke ved intensiv behandling.

Remifentanil reducerer behovet for anden samtidig sederende behandling. Sædvanlige startdoser for anden sederende behandling, om nødvendigt, er vist nedenfor:

Tabel 6: Anbefalet startdosis af anden sederende behandling, om nødvendigt

Sedativum	Bolusinjektion (mg/kg)	Infusionshastighed (mg/kg/time)
Propofol	Op til 0,5	0,5
Midazolam	Op til 0,03	0,03

For at kunne titrere de enkelte lægemiddelstoffer individuelt, bør de ikke administreres som en blanding.

Supplerende analgesi til ventilerede patienter, der gennemgår behandlingskrævende indgreb

Det kan være nødvendigt at øge infusionshastigheden af remifentanil for at give yderligere smertelindring hos patienter, der gennemgår stimulerende og/eller smertevoldende indgreb som f.eks. endotrakealsugning, sårforbinding og fysioterapi. En infusionshastighed på mindst 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) anbefales fra mindst 5 min. før start af stimulerende indgreb. Yderligere dosisjusteringer kan gennemføres hvert 2.-5. minut med 25-50 % ad gangen i forventning om eller som respons på behov for yderligere analgesi. En gennemsnitlig infusionshastighed på 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/time) med maksimalt 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/time) er blevet anvendt som supplerende analgesi i forbindelse med behandlingskrævende indgreb.

Etablering af alternativ analgesi før seponering af remifentanil

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering uanset varigheden af infusionen. Mulighed for udvikling af tolerance og hyperalgesi bør tages i betragtning ved administration af remifentanil. Derfor bør der i tilstrækkelig tid inden seponering gives analgetika og sedativa for at opnå effekt af disse og for at undgå hyperalgesi og samtidige hæmodynamiske forandringer. Det anbefales derfor, at valget af substans(er), dosis og tidspunkt for administration planlægges

forud for seponering af remifentanil. Langtidsvirkende analgetika eller intravenøse eller lokale analgetika, der kan kontrolleres af sundhedspersonalet eller patienten selv er alternative muligheder for analgesi og bør vælges omhyggeligt i henhold til patientens behov.

Længere tid anvendelse af μ -opioid agonister kan inducere toleransudvikling.

Vejledning for ekstubering og seponering af remifentanil

For at sikre den bedst mulige opvågning anbefales det, at infusionshastigheden justeres trinvist til en hastighed på 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{time}$) over et forløb på op til en time før ekstubering.

Efter ekstubering bør infusionshastigheden reduceres med 25 % ad gangen i intervaller af mindst 10 minutters varighed, ind til infusionen afbrydes. Ved udtrækning af respiratoren bør remifentanil infusionen ikke øges, og der bør kun titreres nedad, om nødvendigt suppleret med alternative analgetika.

IV-kanylen bør renses eller fjernes efter seponering af remifentanil, for at undgå efterfølgende, utilsigtet administration.

Når andre opioider gives som en del af behandlingsregimet ved overgang til alternativ analgesi, skal patienten monitoreres nøje. Fordelen ved at give tilstrækkelig analgesi skal altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsdepression med disse stoffer.

4.2.3.2 Børn i intensiv behandling

Brug af remifentanil hos pædiatriske patienter i intensiv behandling kan ikke anbefales, da der ikke foreligger tilgængelig data for denne patientgruppe.

4.2.3.3 Patienter med nedsat nyrefunktion i intensiv behandling

Dosisjustering er ikke nødvendig i forhold til den doseringsvejledning, der er givet ovenfor. Dette gælder både patienter med nedsat nyrefunktion samt patienter i dialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan clearance af carboxylsyremetabolitten dog være nedsat (se pkt. 5.2).

4.2.4 Særlige patientgrupper

4.2.4.1 Ældre (over 65 år)

Generel anæstesi

Forsigtighed bør udvises ved administration af remifentanil til denne patientgruppe. Initialt bør begyndelsesdosis til ældre over 65 år være halvdelen af den anbefalede voksendosis. Derefter skal dosis titreres efter det individuelle patientbehov, idet der er set øget følsomhed for remifentanils farmakodynamiske virkninger hos denne patientpopulation. Dosisstilpasningen gælder i alle anæstesiens faser inklusive indledning, vedligeholdelse og umiddelbar postoperativ analgesi.

Følsomheden overfor remifentanil er større hos ældre patienter, når der administreres remifentanil ved TCI. Derfor bør den initiale målkonzentration ved TCI være 1,5-4 ng/ml med efterfølgende titrering til individuelt patientrespons.

Anæstesi under hjertekirurgi

Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se pkt. 4.2.2).

Intensiv behandling

Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se afsnittet ”*Intensiv behandling*” ovenover).

4.2.4.2 Overvægtige patienter

Ved manuel styret infusion anbefales det for overvægtige patienter, at doseringen af remifentanil reduceres og baseres på idealvægt, da udskillelse og fordelingsvolumen af remifentanil er bedre korreleret til idealvægt end til faktisk vægt.

For kvindelige patienter med BMI (*body mass index*) over 35 kg/m² og mandlige patienter med BMI over 40 kg/m² kan LBM (*lean body mass*) blive undervurderet ved anvendelse af Minto-modellen. For at undgå for lav dosering til disse patienter bør remifentanil TCI titreres omhyggeligt til individuelt respons.

4.2.4.3 Patienter med nedsat nyrefunktion

På baggrund af undersøgelser udført til dato er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette gælder også for patienter i intensiv behandling. Imidlertid kan disse patienter udvise reduceret *clearance* af carboxylsyremetabolitten.

4.2.4.4 Patienter med nedsat leverfunktion

Ingen dosistilpasning er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion i forhold til raske voksne patienter, idet den farmakokinetiske profil er uændret.

Patienter med svært nedsat leverfunktion kan imidlertid være en anelse mere følsomme for remifentanils respirationsdæmpende virkning (se pkt. 4.4). Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil titreres efter behov.

4.2.4.6 Neurokirurgi

Den begrænsede kliniske erfaring i forbindelse med neurokirurgi tyder ikke på, at særlig doseringsanbefaling er påkrævet.

4.2.4.6 ASA III/IV patienter

Generel anæstesi

Da de hæmodynamiske virkninger af potente opioider kan forventes at være mere udtalte hos ASA III/IV-patienter, bør der udvises forsigtighed ved administration af remifentanil til denne patientgruppe. Derfor anbefales initial dosisreduktion og efterfølgende titrering i henhold til effekt. Der er ikke tilstrækkelige data til at give en dosisbefaling for børn. Ved TCI bør der anvendes en lavere initial målkonzentration på 1,5-4 ng/ml til ASA III eller IV patienter med efterfølgende titrering til respons.

Hjerteanæstesi

Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se pkt. 4.2.2).

4.2.5 Vejledning for infusionshastighed af remifentanil ved manuel styret infusion

Tabel 7: Infusionshastighed af remifentanil (ml/kg/time)

Infusionshastighed (µg/kg/min)	Infusionshastighed (ml/kg/time) for opløsninger med koncentrationen			
	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	Anbefales ikke
0,025	0,075	0,06	0,03	Anbefales ikke
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

Tabel 8: Infusionshastighed(ml/time) for remifentanil 20 µg /ml opløsning

Infusionshastighed (µg/kg/min)	Patientens vægt (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

Tabel 9: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 25 µg/ml opløsning

Infusionshastighed (µg/kg/min)	Patientens vægt (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

Tabel 10: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 50 µg/ml opløsning

Infusionshastighed (µg/kg/min)	Patientens vægt (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

Tabel 11: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 250 µg/ml opløsning

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

4.3 Kontraindikationer

Remifentanil ”B. Braun” er kontraindiceret til epidural og intrathekal brug på grund af indholdet af glycin (se pkt. 5.3).

Remifentanil ”B. Braun” er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for det aktive indholdsstof, andre fentanylanaloger eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Brug af remifentanil som eneste stof ved anæstesiindledning er kontraindiceret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Remifentanil må kun administreres i omgivelser med fuldt udstyr til overvågning og understøttelse af den respiratoriske og kardiovaskulære funktion og kun af personer med særlig uddannelse i brugen af anæstesimidler og i genkendelsen og behandlingen af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder respiratorisk og kardiovaskulær genoplivning. Denne uddannelse skal inkludere etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation. Remifentanil bør ikke anvendes i mere end 3 døgn til mekanisk ventilerede patienter på intensiv afdeling, da der ikke foreligger data fra studier i over tre dage. Derfor er længere brug ikke anbefalet til patienter i intensiv behandling.

Hurtig ophør af virkning/ overgang til alternativ analgesi

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, kan patienter meget hurtigt vågne op efter anæstesen og der er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering af remifentanil. Under administration af remifentanil som en μ -opioid agonist bør muligheden for udvikling af tolerance og hyperalgesi tages i betragtning.

Derfor, skal patienterne tilbydes alternative smertestillende og beroligende midler i god tid i forvejen, før seponering af remifentanil, så den terapeutiske virkning af disse lægemidler er etableret, for at forhindre hyperalgesi og samtidige hæmodynamiske forandringer.

Til de patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb hvor postoperative smerter forventes, bør der gives analgetika før seponeringen af remifentanil. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den terapeutiske effekt af det længerevirkende analgetikum. Valget af analgetika skal tilpasses individuelt, så det svarer til patientens kirurgiske indgreb og niveauet af postoperativ pleje. Når andre opioider gives som en del af behandlingsregimet ved overgang til alternativ analgesi, skal fordelingen ved at give tilstrækkelig postoperativ analgesi altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsdepression med disse stoffer.

Seponering af behandling og abstinenssyndrom

Gentagen administration med korte intervaller i længere perioder kan føre til udvikling af abstinenssyndrom efter behandlingsophør. I sjældne tilfælde er der rapporteret om symptomer omfattende takykardi, hypertension og agitation efter pludselig seponering af remifentanil, især efter forlænget administration i mere end 3 dage. Ved de rapporterede symptomer har genindførelse og aftrapning af infusionen været til gavn. Brug af Remifentanil ”B. Braun” til mekanisk ventilerede patienter i intensiv pleje anbefales ikke, hvis behandlingsvarigheden er på mere end 3 dage.

Muskelstivhed - forebyggelse og behandling

Muskelstivhed kan opstå ved de anbefalede doser. Som med andre opioider er forekomsten af muskelstivhed relateret til dosis og administrationshastighed. Derfor skal bolusinjektioner gives langsomt over mindst 30 sekunder.

Remifentanil-induceret muskelstivhed behandles symptomatisk efter patientens kliniske tilstand med passende understøttende behandling herunder respirationshjælp. Udtalt muskelstivhed under anæstesiindledningen bør behandles ved indgift af et neuromuskulært

blokerende stof og/eller yderligere hypnotika. Muskelstivhed opstået under anvendelse af remifentanil som analgetikum kan behandles ved at standse eller nedsætte administrationshastigheden af remifentanil. Muskelstivheden ophører inden for minutter efter, at remifentanil-infusionen er afbrudt. Alternativt kan gives en μ -opioid-antagonist; imidlertid kan dette enten ophæve eller svække den analgetiske virkning af remifentanil.

Respirationsdepression - forebyggelse og behandling

Som med alle potente opioider ledsages dyb analgesi af udtalt respirations-depression. Derfor må remifentanil kun anvendes på steder, hvor der er tilgængeligt udstyr til at overvåge og behandle respirationsdepression. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med respiratorisk dysfunktion og med alvorlig leversvækkelse. Disse patienter kan være lidt mere følsomme over for effekten af remifentanil ved respiratorisk depression. Disse patienter skal overvåges nøje og remifentanils dosis skal titreres i henhold til den individuelle patients behov.

Begyndende respirations-depression skal behandles på passende vis herunder ved nedsættelse af infusions-hastigheden med 50% eller midlertidig afbrydelse af infusionen. I modsætning til andre fentanylanaloger er det ikke vist, at remifentanil selv efter langvarig indgift forårsager tilbagevendende respirationsdepression. Men da den postoperative opvågning afhænger af mange faktorer (f.eks. utilsigtet indgivelse af bolusdoser (se nedenfor) og samtidig administration af langtids-virkende opioider), er forekomst af respiratorisk depression op til 50 minutter efter seponering af infusionen blevet rapporteret. Da mange faktorer kan påvirke postoperativ rekonvalescens, er det vigtigt at sikre fuld bevidsthed og tilstrækkelig spontan ventilation, før patienten flyttes fra opvågningsstuen.

Kardiovaskulære virkninger

Hypotension og bradykardi, som kan føre til asystoler eller hjertestop (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8), kan reduceres ved at nedsætte infusionshastigheden af remifentanil eller dosis af andre samtidige anæstesimidler eller ved behov at anvende infusionsvæsker, vasopressorer eller antikolinergika.

Meget svækkede, hypovolæmiske og ældre kan være mere følsomme for remifentanils kardiovaskulære virkninger.

Utilsigtet administration

En tilstrækkelig mængde remifentanil kan være tilbage i det "døde rum" i infusionsslanger og/eller kanyler til at forårsage respirationsdepression, apnø og/eller muskelstivhed ved gennemskylning af slangerne med infusionsvæsker eller andre lægemidler. Dette kan undgås ved at give remifentanil i en infusionsslange med hurtig gennemstrømning eller via en selvstændig infusionsslange som fjernes, når remifentanil seponeres.

Nyfødte/ spædbørn

Tilgængelige data om anvendelse til nyfødte/spædbørn under 1 år er begrænset (se pkt. 4.2 og 5.1).

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerans, fysisk og psykologisk afhængighed og opioidbrugsforstyrrelse (*opioid use disorder*, OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider. Misbrug eller forsætligt misbrug af opioider kan føre til overdosering og/eller døden. Risikoen for at udvikle OUD er forhøjet hos patienter med en personlig eller en familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse)

hos aktuelle tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

4.5 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Remifentanil nedbrydes ikke af plasmakolinesterase. Derfor forventes ingen interaktioner med lægemidler, der nedbrydes via dette enzym.

Hvad enten remifentanil gives ved manuel styret infusion eller ved TCI, nedsætter remifentanil i lighed med andre opioider den dosis af inhalations- og intravenøse anæstetimidler og benzodiazepiner, der er påkrævet til anæstesi (se pkt. 4.2). Hvis dosis af samtidigt indgivne CNS-deprimerende lægemidler ikke nedsættes, kan en øget bivirkningsfrekvens forårsaget af disse midler forekomme.

Information om interaktioner med andre opioider i forbindelse med anæstesi er meget begrænset. Samtidig brug af opioider og gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) forøger risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

De kardiovaskulære virkninger af remifentanil (hypotension og bradykardi) kan forværres hos patienter, der samtidig får medicin med hæmmende virkning på hjertet, såsom betablokkere og calciumantagonister (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Administration af remifentanil sammen med serotonerge lægemidler, såsom selektive serotonin-genoptagshæmmere (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI'ere), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI'ere) eller monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forøge risikoen for serotonergt syndrom, en muligt livstruende tilstand. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af MAO-hæmmere. Irreversible MAO-hæmmere skal seponeres mindst 2 uger før anvendelse af remifentanil.

4.6 **Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder.

Remifentanil "B. Braun" bør kun anvendes under graviditet, hvis de mulige fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Veer og fødsel

Der foreligger utilstrækkelige data til at anbefale remifentanil til brug i forbindelse med veer og kejsersnit. Det er kendt at remifentanil passerer placentabarrieren og fentanylanaloger kan forårsage respirationsdepression hos barnet. Hvis remifentanil alligevel administreres, skal patienten og det nyfødte barn overvåges for tegn på for kraftig sedation eller respirationsdepression (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om remifentanil udskilles i human brystmælk. Men da fentanylanaloger udskilles i human brystmælk, og remifentanil-beslægtet materiale blev fundet i rottemælk efter dosering med remifentanil, bør ammende mødre rådes til at ophøre med amning i 24 timer efter indgift af remifentanil.

4.7 **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Remifentanil har stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Lægen bør afgøre, hvornår disse aktiviteter kan genoptages.

Hvis en tidlig hjemsendelse er planlagt efter anvendelse af remifentanil efter behandling med anæstesimidler, skal patienterne rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner. Det tilrådes, at patienten ledsages hjem, og at alkoholiske drikke undgås.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger forbundet med remifentanil er direkte følger af μ -opioid-agonist virkninger. Disse bivirkninger forsvinder inden for få minutter efter seponering eller reduktion af hastigheden af remifentaniladministration.

Følgende hyppigheder er anvendt til at klassificere forekomsten af bivirkninger:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$
Meget sjælden	$< 1/10.000$
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	

Bivirkningerne er listet nedenfor og opdelt i organklasser:

Immunsystemet

Sjælden: Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi hos patienter, har været rapporteret hos patienter, som fik remifentanil i forbindelse med et eller flere anæstesimidler

Psykiske forstyrrelser

Ikke kendt: Medicinafhængighed, abstinenssyndrom

Nervesystemet

Meget almindelig: Stivhed i skeletmuskulaturen
Sjælden: Sedation (under opvågning efter generel anæstesi)
Ikke kendt: Kramper

Hjerte

Almindelig: Bradykardi
Sjælden: Asystole/hjertestop efter forudgående bradykardi hos patienter, som fik remifentanil i kombination med et eller flere anæstesimidler
Ikke kendt: Atrioventrikulært blok, arytmie

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig: Hypotension
Almindelig: Postoperativ hypertension

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Akut respirationsdepression, apnø, hoste
Ikke almindelig: Hypoxi

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme, opkastning
Ikke almindelig: Obstipation

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe
-------------	------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig:	Postoperativ kuldegysning
Ikke almindelig:	Postoperative smerter
Ikke kendt:	Lægemedeltolerance

Seponering af behandling

Efter seponering af remifentanil er der ved pludseligt ophør sjældent rapporteret om symptomer, der omfatter takykardi, hypertension og agitation, især efter længerevarende administration i mere end 3 dage (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Som for alle potente opioid-analgetika vil overdosering manifestere sig som en udvidelse af de farmakologisk forudsigelige virkninger af remifentanils. På grund af remifentanils meget korte virkningsvarighed begrænses de mulige skadelige virkninger af overdosering til tiden umiddelbart efter indgift. Der er hurtigt respons på seponering og basalværdierne nås inden for 10 minutter.

Ved overdosering eller mistanke om overdosering gøres følgende:

Afbryd administration af remifentanil, oprethold frie luftveje, påbegynd assisteret eller kontrolleret ventilation med ilt og oprethold tilstrækkelig kardiovaskulær funktion. Hvis respirationsdepression er forbundet med muskelstivhed, kan det være nødvendigt at give en neuromuskulær blokker for at lette assisteret eller kontrolleret ventilation. Infusionsvæsker og vasopressorer til behandling af hypotension og anden understøttende behandling kan gives.

Intravenøs administration af en opioid-antagonist som f.eks. naloxon gives som specifikt antidot i tillæg til understøttende ventilation til behandling af alvorlig respirationsdepression og muskelrigiditet. Det er usandsynligt, at varigheden af respirationsdepression efter overdosering med remifentanil vil vare længere end virkningsvarigheden af opioid-antagonisten.

4.10 Udlevering

A§4 - NB

Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af læger med speciale i anæstesiologi. Udlevering sker efter bestemmelser for lægemidler i udleveringsgruppe A§4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: opioid-anæstetika.

ATC-kode: N 01 AH 06.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Remifentanil er en selektiv μ -opioid-agonist med hurtigt indsættende effekt og meget kort virkningsvarighed. Remifentanils μ -opioid-virkning antagoniseres af opioid-antagonister som f.eks. naloxon.

Histaminprøver hos patienter og raske frivillige har ikke vist stigninger i histaminkoncentrationen efter indgift af bolusdoser af remifentanil på op til 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Nyfødte/spædbørn (i alderen under 1 år):

I et randomiseret (remifentanil:halothan i forholdet 2:1), open-label, parallel-gruppe, multicenter studie med 60 unge spædbørn og nyfødte i alderen ≤ 8 uger (gennemsnitligt 5,5 uger) med en ASA (American Society of Anesthesiology) fysisk tilstand I-II, som fik foretaget en pyloromyotomi, blev virkningen og sikkerheden af remifentanil (administreret som initial kontinuerlig infusion med 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ plus supplerende doser eller ændringer i infusionshastigheden efter behov) sammenlignet med halothan (administreret med 0,4 % med supplerende stigninger efter behov). Vedligeholdelse af anæstesen blev opnået ved yderligere administration af 70 % nitrogenoxid (N₂O) plus 30 % ilt. Opvågningstiden var bedre i remifentanil-gruppen i forhold til halothan-gruppen (ikke signifikant).

Anvendelse til total intravenøs anæstesi (TIVA): I tre randomiserede open-label/åbne studier med børn i alderen 6 måneder til 16 år blev TIVA med remifentanil i pædiatriske operationer sammenlignet med inhalationsanæstesi. Resultaterne er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Operationsindgreb	Alder (v), (N)	Studiebetingelser (vedligeholdelse)	Ekstubation (min) (gennemsnitlig (SD))
Nedre abdominal/urologisk operation	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/t) + remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanæstesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) og remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ØNH-operation	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/t) + remifentanil (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11 (3,7)
		Inhalationsanæstesi: desfluran (1,3 MAC) og N ₂ O blanding	9,4 (2,9)
			Ikke signifikant
Almindelig eller ØNH-operation	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + remifentanil (0,2-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Inhalationsanæstesi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N ₂ O blanding	Sammenlignelige ekstubationstider (baseret på begrænsede data)

I studiet med nedre abdominal/urologisk operation, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med remifentanil/sevofluran, forekom hypotension betydeligt oftere med remifentanil/sevofluran og bradykardi forekom betydeligt oftere med remifentanil/propofol. I studiet med en ØNH-operation, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med desfluran/nitrogenoxid, sås en betydeligt højere pulsfrekvens hos personer, som fik desfluran/nitrogenoxid sammenlignet med remifentanil/propofol og med udgangsværdier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den effektive halveringstid er 3-10 minutter efter indgift af de anbefalede doser af remifentanil.

Hos unge raske voksne er den gennemsnitlige *clearance* af remifentanil 40 ml/min/kg, det centrale fordelingsvolumen er 100 ml/kg og *steady-state* fordelingsvolumen er 350 ml/kg. Blodkoncentrationen af remifentanil er proportional med den indgivne dosis i hele det anbefalede dosisinterval. For hver øgning i infusionshastigheden på 0,1 µg/kg/min vil blodkoncentrationen af remifentanil stige med 2,5 ng/ml.

Ca. 70 % remifentanil bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Remifentanil er et estermetaboliseret opioid, der er følsomt for nedbrydning af uspecifikke blod- og vævsesteraser. Omdannelsen af remifentanil resulterer i dannelse af en essentiel inaktiv carboxylsyremetabolit (der er 1/4.600 gange mindre potent end remifentanil).

Hos mennesker tyder undersøgelser på, at al farmakologisk aktivitet skyldes modersubstansen. Aktiviteten af denne metabolit er derfor uden klinisk betydning. Halveringstiden af metabolitten er 2 timer hos raske voksne. Ca. 95 % af remifentanil som carboxylsyremetabolit genfindes i urinen hos patienter med normal nyrefunktion. Remifentanil er ikke substrat for plasma-kolinesterase.

Passage via placenta og til mælk

I et klinisk forsøg med mennesker var den gennemsnitlige koncentration af remifentanil hos moderen cirka dobbelt så stor som hos fosteret. I nogle tilfælde var koncentrationen hos fosteret den samme som hos moderen. Det umbilikale arteriovenøse forhold af remifentanilkoncentrationerne var ca. 30 %, hvilket indikerer, at remifentanil nedbrydes hos nyfødte. Remifentanil-beslægtet materiale går over i mælken hos diegivende rotter.

Hjerteanæstesi

Clearance af remifentanil er reduceret med ca. 20 % under hypotermisk (28°C) kardiopulmonær bypass. Fald i legemstemperatur nedsætter eliminations*clearance* med 3 % pr. grad celsius.

Nedsat nyrefunktion

Den hurtige opvågning efter remifentanil-baseret sedation og analgesi påvirkes ikke af nyrefunktionen.

Remifentanils farmakokinetik er ikke signifikant ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion, selv ikke efter administration i op til 3 dage på intensiv afdeling.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er *clearance* af carboxylsyremetabolitten nedsat. Hos intensiv-patienter med moderat/svær nedsat nyrefunktion, forventes koncentrationen af carboxylsyremetabolitten at være omkring 100 gange større end koncentrationen af remifentanil ved *steady state*. Kliniske data tyder på, at akkumulation af metabolitten ikke forårsager klinisk relevante µ-opioid virkninger, heller ikke efter administration af

remifentanil infusion i op til 3 døgn til disse patienter. Der er indtil videre ingen tilgængelige oplysninger om den farmakokinetiske profil og sikkerheden af metabolitten ved infusion af remifentanil i mere end 3 dage.

Der er ikke tegn på, at remifentanil fjernes under dialyse.

25-35 % af carboxylsyremetabolitten fjernes ved hæmodialyse. Hos patienter med anuri er halveringstiden for carboxylsyremetabolitten øget til 30 timer.

Nedsat leverfunktion

Remifentanils farmakokinetik er uændret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og som afventer levertransplantation eller under den anhepatiske fase af en levertransplantationsoperation. Patienter med svært nedsat leverfunktion kan være en anelse mere følsomme over for respirationsdepression i forbindelse med remifentanil. Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil skal titreres efter den enkelte patients behov.

Pædiatriske patienter

Den gennemsnitlige *clearance* og *steady state* fordelingsvolumen af remifentanil er forøget hos mindre børn og falder til værdier hos unge raske voksne ved 17-års alderen.

Eliminationshalveringstiden for remifentanil hos nyfødte er ikke signifikant forskellig fra unge raske voksne. Ændringerne i den analgetiske effekt efter ændringer i infusionshastigheden af remifentanil, forventes at være hurtig og svarende til det, der ses hos raske unge voksne. Farmakokinetikken af carboxylsyremetabolitten hos børn 2-17 år svarer til voksne efter korrektion for legemsvægt.

Ældre

Sammenlignet med unge patienter er clearance af remifentanil en anelse nedsat (cirka 25 %) hos ældre (over 65 år). Den farmakodynamiske aktivitet af remifentanil stiger med stigende alder. Hos ældre er EC50 af remifentanil for dannelse af deltabølger på et elektroencefalogram (EEG) 50 % lavere end hos unge patienter. Derfor bør den initiale dosis af remifentanil reduceres med 50 % hos ældre og derefter omhyggeligt titreres efter den enkelte patients behov.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ligesom visse andre fentanylanaloger øger remifentanil varigheden af aktionspotentialer (ADP) i isolerede Purkinje-fibre fra hunde. Der var ingen virkning ved koncentrationer på 0,1 mikromolar (38 ng/ml). Virkninger sås ved koncentrationer på 1 mikromolar (377 ng/ml) og var statistisk signifikante ved koncentrationer på 10 mikromolar (3770 ng/ml). Disse koncentrationer er henholdsvis 12- og 119-gange de højeste sandsynlige frie koncentrationer (eller henholdsvis 3- og 36-gange de højeste sandsynlige koncentrationer i fuldblod) efter den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis.

Akut toksicitet

De forventede tegn på μ -opioid-forgiftning sås hos ikke-ventilerede mus, rotter og hunde efter store intravenøse enkelte bolusdoser af remifentanil. I disse undersøgelser overlevede den mest følsomme art, hanrotter, indgift af 5 mg/kg. Intrakranielle blødninger hos hunde forårsaget af hypoxi, aftog i løbet af 14 dage efter afbrydelse af remifentaniladministration.

Kronisk toksicitet

Bolusdoser af remifentanil givet til ikke-ventilerede rotter og hunde resulterede i respirationsdepression i alle doseringsgrupper og i reversible intrakranielle blødninger hos

hunde. Efterfølgende undersøgelser viste, at mikrobledningerne skyldtes hypoxi og ikke specielt kunne tilskrives remifentanil. Hjernemikrobledninger sås ikke i infusionsundersøgelser hos ikke-ventilerede rotter og hunde, fordi disse undersøgelser blev gennemført med doser, der ikke gav svær respirationsdepression. Det kan udledes af prækliniske undersøgelser, at respirationsdepression og de hermed forbundne sequelae er den mest sandsynlige årsag til potentielt alvorlige uønskede hændelser hos mennesker. Hos hunde fremkaldte intrathekal indgift af glycinformuleringen alene (dvs. uden remifentanil) agitation, smerte samt dysfunktion af bagben og manglende koordinering. Disse virkninger menes at være sekundære til hjælpestoffet glycin. På grund af blods bedre bufferegenskaber, den hurtigere fortynding og den lave glycinconcentration i Remifentanil "B. Braun" formuleringen, har disse fund ingen klinisk relevans ved intravenøs administration af Remifentanil "B. Braun".

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser

Studier vedrørende placentalt overførsel hos rotter og kaniner viste, at ungerne eksponeres for remifentanil og/eller dets metabolitter under vækst og udvikling. Remifentanil-relateret materiale overføres til mælken hos diegivende rotter.

Remifentanil nedsatte fertiliteten hos hanrotter ved daglig intravenøs injektion i mindst 70 dage med en dosis på 0,5 mg/kg, eller cirka 250 gange den maksimale anbefalede humane bolusdosis på 2 mikrogram /kg. Fertiliteten hos hunrotter blev ikke påvirket ved doser på op til 1 mg/kg, når det administreres i mindst 15 dage før parring. Ingen teratogene effekter er blevet observeret med remifentanil i doser på op til 5 mg/kg hos rotter og 0,8 mg/kg hos kaniner. Administration af remifentanil til rotter i hele den sene drægtighedsperiode og under laktation i doser på op til 5 mg/kg i.v. havde ingen signifikant effekt på overlevelse, udvikling, eller reproduktionsevne af F1-generationen.

Genotoksicitet

Remifentanil gav ikke anledning til positive fund i en række *in-vitro* og *in-vivo* genotoksicitetsundersøgelser, bortset fra *in-vitro* muselymfomtesten, der faldt positivt ud ved metabolisk aktivering. Da muselymfomresultaterne ikke blev bekræftet i yderligere *in-vitro* og *in-vivo* prøver, vurderes det, at behandling med remifentanil ikke udgør en genotoksisk risiko for patienter.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført langtidskarcinogenicitetsundersøgelser med remifentanil

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Glycin
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Remifentanil "B. Braun" må ikke blandes med andre lægemidler end de, der er nævnt i pkt. 6.6.

Det bør ikke blandes med Ringerlaktat eller Ringerlaktat 50 mg/ml (5 %) glucose.
Remifentanil "B. Braun" bør ikke blandes med propofol i samme infusionsopløsning.
Vedr. kompatibilitet ved administration i et løbende i.v. kateter, se venligst pkt. 6.6.

Det frarådes at administrere Remifentanil ”B. Braun” via samme intravenøse adgang som blod/serum/plasma, idet uspecifikke esteraser i blodprodukter kan medføre hydrolyse af remifentanil til den inaktive metabolit.

Remifentanil ”B. Braun” bør ikke blandes med andre lægemidler før administration.

6.3 Opbevaringstid

Salgspakning

2 år.

Efter rekonstituering/fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og – betingelser brugerens eget ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre tilberedningen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsbetingelser efter opløsning/fortynding se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Remifentanil ”B. Braun” 1 mg: 4 ml hætteglas af farveløst type I glas med brombutylgummiprop og hætte.

Remifentanil ”B. Braun” 2 mg: 6 ml hætteglas af farveløst type I glas med brombutylgummiprop og hætte.

Remifentanil ”B. Braun” 5 mg: 10 ml hætteglas af farveløst type I glas med brombutylgummiprop og hætte.

Pakningsstørrelser: 5 hætteglas pr. pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Rekonstituering

Remifentanil ”B. Braun” tilberedes til intravenøs brug ved at tilsætte passende mængde (som vist i tabellen nedenfor) af en af de nedenfor anførte fortyndingsvæsker for at give en rekonstitueret opløsning med en koncentration på ca. 1 mg/ml.

Præsentation	Volumen af fortyndingsvæske, der skal tilsættes	Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning
Remifentanil ”B. Braun” 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil ”B. Braun” 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil ”B. Braun” 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Omryst indtil alt er opløst. Den rekonstituerede opløsning skal være klar, farveløs og fri for synlige partikler.

Yderligere fortynding

Efter rekonstituering kan Remifentanyl ”B. Braun” 1 mg/2 mg/5 mg fortyndes yderligere (se punkt 6.3 ”Opbevaringstid efter rekonstituering/fortynding” og nedenfor for de anbefalede fortyndingsmidler).

Ved manuel-kontrolleret infusion kan produktet fortyndes til koncentrationer på 20-250 µg/ml (50 µg/ml er den anbefalede fortynding til voksne og 20-25 µg/ml til børn på 1 år og derover).

Til TCI er den anbefalede fortynding af Remifentanyl ”B. Braun” 20-50 µg/ml.

Fortyndingen afhænger af infusionspumpens tekniske kapacitet og patientens forventede behov.

Der kan vælges én af følgende væsker til fortynding:

Vand til injektionsvæsker

Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske.

Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske og natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske.

Følgende intravenøse væsker kan også anvendes, når disse administreres via løbende i.v. kateter:

Ringerlaktat til injektion.

Ringerlaktat og glucose 50 mg/ml (5 % glucose) injektionsvæske.

Remifentanyl ”B. Braun” er forlignelig med propofol, når dette administreres via løbende i.v. kateter.

Ingen andre fortyndingsvæsker bør anvendes.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler før administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis opløsningen er klar og fri for partikler.

Ideelt set bør intravenøs infusion af remifentanyl være tilberedt på det tidspunkt, administrationen finder sted (se pkt. 6.3). Indholdet i hætteglasset er kun til engangsbrug. Eventuelt ubrugt produkt eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Tyskland

Postadresse:

34209 Melsungen

Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 46415

2 mg: 46416

5 mg: 46417

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

15. juni 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. maj 2022