

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remifentanil hameln 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil hameln 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil hameln 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Remifentanil hameln 1 mg

Yksi injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 1 mg:aa remifentaniilia.

Remifentanil hameln 2 mg

Yksi injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 2 mg:aa remifentaniilia.

Remifentanil hameln 5 mg

Yksi injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 5 mg:aa remifentaniilia.

Yksi millilitra välikonsentraattia injektio-/infuusionestettä varten, liuos, sisältää 1 mg:n remifentaniilia, kun se on saatettu käyttövalmiiksi ohjeiden mukaisesti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos.

(Kuiva-aine välikonsentraatiksi)

Valkoinen, melkein valkoinen tai kellertävä, tiivis jauhe.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Remifentanil hameln on tarkoitettu käytettäväksi analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana.

Remifentanil hameln on tarkoitettu analgesian aikaansaamiseen vähintään 18-vuotiaille mekaanisesti ventiloituille tehohoitopotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Remifentaniilia saavat antaa vain anestesia-aineiden käyttöön erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan ja hoitamaan vahvojen opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. paineluelvytyksen avulla. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden pito avoinna sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Annostus

4.2.1 Yleisanestesia

Remifentaniilin käyttö on sovittava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

4.2.1.1 Aikuiset

Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten

Taulukko 1: Annostusohjeet aikuisille

	REMIFENTANIILI- BOLUS- INJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA REMIFENTANIILI- INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitus- nopeus	Vaihte- luviali
Anestesian induktio			
	1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestäväenä boluksena)	0,5–1	–
Samanaikainen anestesia- aine	Anestesian ylläpito ventiloituilla potilailla		
• Typpioksidi (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
• Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
• Propofoli (aloitusannos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

Induktion yhteydessä annettava remifentaniilibolusinjektio tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi remifentaniilin hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa yllä esitetyn mukaisesti.

Annossuositusten vaatimia tietoja remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa mainittujen nukutusaineiden kanssa ei ole.

Anestesian induktio

Remifentaniilia annetaan anestesian induktioon yhdessä tavanomaisten nukutusaineannosten (esim. propofoli, tiopentaali tai isofluraani) kanssa. Remifentaniilin antaminen nukutusaineen jälkeen vähentää lihasjäykkyyden esiintyvyyttä. Remifentaniili voidaan antaa infuusionopeudella 0,5–1 mikrog/kg/min joko käyttäen alkuun bolusinjektiota 1 mikrog/kg annettuna vähintään 30 sekunnin aikana tai ilman bolusinjektiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan tehdä vasta 8–10 minuutin kuluttua remifentaniili-infuusion aloittamisesta, bolusinjektiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloituilla potilailla

Endotrakeaalisen intubaation jälkeen remifentaniilin infuusionopeutta tulee vähentää käytetyn anestesiatekniikan mukaisesti, kuten yllä olevassa taulukossa on esitetty. Koska remifentaniilin vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhykestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana nostaa ylöspäin 25–100 %:n lisäyksin tai laskea 25–50 %:n pienennyksin joka 2.–5. minuutti halutun μ -opiodivasteen saavuttamiseksi. Kevyen anestesian yhteydessä lisäbolusinjektioita voidaan antaa joka 2.–5. minuutti.

Anestesia, jossa potilas hengittää itse ja hengitys on varmistettu (esim. kurkunpäänaamarin avulla)

Spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla, joiden hengitystiet on varmistettu, hengityksen lamaantuminen on todennäköistä. Hengitykseen kohdistuvia vaikutuksia, joihin saattaa liittyä lihasjäykkyyttä, on siksi seurattava. Annos on säädettävä erityisen huolellisesti potilaan vaatimusten mukaan, ja koneellista hengitystä voidaan tarvita. Remifentaniilia saavien potilaiden seurantaan on oltava käytettävissä asianmukaiset tilat ja laitteet. On erittäin tärkeää, että hengityslaman (intubaatiovälineiden on oltava saatavissa) ja/tai lihasjäykkyyden kaikkien vaikeusasteiden hoitamiseen tarvittavat välineet ovat saatavilla (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Lisäanalgesian suositeltu aloitusinfuusionopeus spontaanisti hengittäville nukutetuille potilaille on 0,04 mikrog/kg/min titrausvasteen mukaan. Infuusionopeuksia 0,025–0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioita ei suositella itse hengittäville nukutetuille potilaille.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien sekä bentsodiatsepiinien määrää tai annoksia (ks. kohta 4.5).

Seuraavien anestesiassa käytettävien aineiden tarve on vähentynyt jopa 75 %:lla, kun niitä on käytetty samanaikaisesti remifentaniilin kanssa: isofluraani, tiopentaali, propofoli, midatsolaami ja tematsepaami.

Lääkkeen annon lopettaminen välittömästi leikkauksen jälkeen

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin remifentaniilin antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimithehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Jos pitempivaikutteisella analgesialla ei ole saavutettu riittävää tehoa ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista, remifentaniilin antamista voidaan joutua jatkamaan analgesian ylläpitämiseksi välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana, kunnes pitkävaikutteinen analgeetti saavuttaa täyden tehonsa.

Potilaan tilaa suositellaan lisäksi seuraamaan tarkoin leikkauksen jälkeisen kivun, hypotension ja bradykardian havaitsemiseksi.

Ohjeet koneellisesti ventiloiduille tehohoitopotilaille on esitetty kohdassa 4.2.3.

Spontaanisti hengittävillä potilailla remifentaniilin infuusionopeutta voidaan ensin vähentää nopeuteen 0,1 mikrog/kg/min. Infuusionopeutta voidaan tämän jälkeen joko lisätä tai vähentää, mutta korkeintaan 0,025 mikrog/kg/min joka viides minuutti potilaan analgesia- ja hengitystason mukaan.

Remifentaniilin käyttöä bolusinjektioina ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Antotapa tavoitepitoisuusinfuusiota (TCI) käyttäen

Anestesian induktio ja ylläpito ventiloiduilla potilailla

Remifentaniilin TC-infuusiota tulisi käyttää yhdessä laskimonsisäisen tai inhaloitavan hypnoottin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloiduilla aikuispotilailla (ks. edellä oleva taulukko 1 Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniilin tavoitepitoisuudella 3–8 ng/ml. Remifentaniili tulee titrata potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen voimakkaasti stimuloivien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita remifentaniilipitoisuus 15 ng/ml.

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta remifentaniilin hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 1 edellä Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten).

Seuraavassa taulukossa esitetään remifentaniilipitoisuus veressä, kun käytetään TC-infuusiota erilaisten manuaalisesti ohjattujen infuusionopeuksien yhteydessä vakaassa tilassa:

Taulukko 2: Remifentaniilipitoisuudet veressä (nanogrammaa/ml), jotka on arvioitu Minton (1997) farmakokineettisen mallin avulla 70 kg:n painoisella, 170 cm:n pituisella, 40-vuotiaalla miespotilaalla manuaalisesti ohjattujen infuusionopeuksien (mikrogrammaa/kg/min) yhteydessä vakaassa tilassa

Remifentaniilin infuusionopeus (mikrogrammaa/kg/min)	Remifentaniilipitoisuus veressä (nanogrammaa/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

Koska tietoja ei ole riittävästi, remifentaniilin antoa TC-infusiona spontaanisti hengittävien anestesiaan ei suositella.

Remifentaniilin annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen

Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta alennetaan, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuudella 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä, postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. myös Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten edellä, kohta Lääkkeen annon lopettaminen välittömästi leikkauksen jälkeen).

Koska remifentaniilin TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen.

4.2.1.2 Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)

Vaikka useista tutkimuksista on saatu viitteitä siitä, että remifentaniilin ja laskimoanesteetin, kuten propofolin, samanaikainen käyttö on mahdollista, saatavilla olevia tietoja ei katsota riittäviksi annossuositusten antamiseen.

Remifentaniilin käyttöä TC-infusiona ei ole tutkittu lapsipotilailla eikä sitä sen vuoksi suositella tälle potilasryhmälle.

Anestesian ylläpito

Anestesian ylläpitoon suositellaan seuraavia remifentaniiliannoksia (ks. taulukko 3):

Taulukko 3: Annostusohjeet pediatriksille potilaille (1–12-vuotiaille)

SAMANAIKAINEN ANESTESIA-AINE*	REMIFENTANIILI-BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA REMIFENTANIILI-INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Ylläpito nopeus
Halotaani ** (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–0,9
Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06–0,9

*annettuna samanaikaisesti typpioksidin/happiseoksen kanssa suhteessa 2:1

** jos markkinoilla

Remifentaniilibolusinjektio tulee antaa **vähintään 30 sekunnin kestoisena**. Kirurgista toimenpidettä ei saa aloittaa ennen kuin remifentaniili-infuusion aloittamisesta on kulunut vähintään 5 minuuttia, jos samanaikaista bolusannosta ei ole annettu.

Kun remifentaniilia annetaan anestesian ylläpitoon yksinomaan typpioksidin (70 %) kanssa, ylläpitoinfuusionopeuksien tulisi olla 0,4–3 mikrog/kg/min, ja vaikka asiaa ei olekaan erityisesti tutkittu, aikuisilla saadut tiedot viittaavat siihen, että 0,4 mikrog/kg/min on sopiva aloitusnopeus.

Pediatriksia potilaita on seurattava ja annos on titrattava kirurgisen toimenpiteen edellyttämän analgesiasyvyyden mukaiseksi.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi remifentaniilin hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti.

Vakuuttavia tietoja annossuosituksen antamiseen remifentaniilin käytölle muiden nukutusaineiden kanssa ei ole. Samanaikaisesti käytettyjen bentsodiatsepiinien ja vastaavien lääkkeiden annos ja hoidon kesto on rajattava pienimpään tehokkaaseen annokseen ja hoito pidettävä mahdollisimman lyhyenä (ks. edellä ja kohdat 4.4 ja 4.5).

Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten / vaihtoehdoisen analgesian aikaansaamiseen ennen remifentaniilin annon lopettamista

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta vaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin remifentaniilin antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa hoitotehonsa. Valmisteen valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

4.2.1.3 Vastasyntyneet ja imeväiset (alle 1-vuotiaat)

Muutamista asiaa tukevista kliinisistä tiedoista huolimatta, remifentaniilista on vain vähän kokemusta vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 1-vuotiailla, ks. kohta 5.1). Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. kohta 5.2). Remifentaniilin antoa ei kuitenkaan suositella tälle ikäryhmälle.

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentaniilista on vähäistä kliinistä tutkimuskokemusta laskimoanestesiassa imeväisillä (ks. kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat kuitenkin riittämättömät annossuosituksen antamista varten.

4.2.1.4 Erityispotilasryhmät

Annossuositukset erityispotilasryhmille (jäkkäät ja ylipainoiset potilaat, munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, neurokirurgiapotilaat ja ASA-luokan III/IV potilaat, ks. kohta 4.2.4).

4.2.2 Anestesia sydänkirurgisilla potilailla

Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten

Annostusohjeet sydänkirurgiapotilaille, ks. taulukko 4 alla:

Taulukko 4: Annostusohjeet sydänkirurgiaan liittyvässä anestesiassa:

KÄYTTÖAIHE	REMIFENTANIILI- BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA REMIFENTANIILI- INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset infuusionopeudet
Anestesian induktio	Ei suositella	1	–
Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla	 		
• Isofluraani (aloitusannos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003–4
• Propofoli (aloitusannos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Postoperatiivisen analgesian jatkaminen ennen ekstubointia	Ei suositella	1	0–1

Anestesian induktio

Toivotun anestesiaisyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen remifentaniilia tulisi antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Remifentaniilibolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalinen intubaatio tulisi tehdä aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

Anestesian ylläpito

Endotrakeaalisen intubaation jälkeen remifentaniilin infuusionopeus tulisi titrata potilaan tarpeiden mukaisesti. Tarpeen mukaan voidaan myös antaa lisäbolusannoksia. Riskiryhmiin kuuluville sydänpotilaille, kuten sellaisille joilla on huono vasemman kammion toiminta tai joille tehdään läppäleikkaus, tulisi antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos.

Nämä annossuositukset sopivat myös hypotermiassa tehtävän kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi remifentaniilin hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa yllä esitetyn mukaisesti.

Annossuosituksen vaatimia tietoja remifentaniilin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. edellä kohta *Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten, Samanaikaisesti annettavat lääkkeet*).

Ohjeet potilaan postoperatiivista hoitoa varten

Remifentaniilin annon jatkaminen postoperatiivisesti analgesian ylläpitoa varten ennen ekstubaatiota

Potilasta heräämöön siirrettäessä on suositeltavaa, että remifentaniilin infuusionopeus pidetään samana kuin leikkauksen loppuaikana. Heräämössä potilaan analgesian ja sedaation tasoa on seurattava huolellisesti ja remifentaniilin infuusionopeus on sovitettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaiseksi (ks. lisätietoja tehohoitopotilaiden hoidosta kohdasta 4.2.3).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen remifentaniilin annon lopettamista

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa, jotta nämä valmisteet ehtivät saavuttaa hoidollisen tehonsa. Sen vuoksi on suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin potilas kytketään pois respiraattorista.

Remifentaniilin annon lopettaminen

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja kipuja on raportoitu sydänpotilailla välittömästi remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotta näiden esiintymisen riski voitaisiin minimoida, on varmistettava riittävä vaihtoehtoinen analgesia (ks. edellä), ennen kuin remifentaniili-infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas kytketään pois respiraattorista, remifentaniili-infuusiota ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla. Hemodynaamiset muutokset, kuten hypertensio ja takykardia, on hoidettava muilla asiaankuuluvilla lääkkeillä.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näihin valmisteisiin liittyvän mahdollisen hengityslaman vaaraan nähden.

Antotapa tavoitepitoisuusinfuusiona (TCI)

Anestesian induktio ja ylläpito

Remifentaniilin TC-infuusiota tulisi käyttää yhdessä laskimonsisäisen tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloituilla aikuispotilailla (ks. edellä kohdassa 4.2.2 oleva *taulukko 4: Annostusohjeet sydänkirurgiaan liittyvässä anestesiassa*). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla, jotka vastaavat korkeimpia yleisanestesiassa käytettäviä arvoja. Kun remifentaniili on titrattu potilaan yksilöllisen vasteen mukaiseksi, kliinisissä tutkimuksissa on käytetty jopa 20 ng/ml:n pitoisuuksia veressä.

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää huomattavasti anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia on annettava kuten taulukossa esitetty, jotta remifentaniilin hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. *taulukko 4: Annostusohjeet sydänkirurgiaan liittyvässä anestesiassa*). Manuaalisesti ohjatun infuusion seurauksena saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä, ks. kohta 4.2.1.1, *taulukko 2: Remifentaniilipitoisuudet veressä (nanogrammaa/ml), jotka on arvioitu Minton (1997) farmakokineettisen mallin avulla*).

Lääkkeen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen

Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta alennetaan, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuudella 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä, postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta 4.2.1.1 *Remifentaniilin annon lopettaminen*).

Koska remifentaniilin TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen.

Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)

Vaikka remifentaniilin käytöstä sydänleikkauksissa on useita esimerkkejä, nämä tiedot eivät riitä annossuosituksen antamiseen.

4.2.3 Käyttö tehohoidossa

4.2.3.1 Aikuiset

Remifentaniilia voidaan käyttää analgesian aikaansaamiseksi koneellisesti ventiloiduilla tehohoitopotilailla. Sedatiivisia valmisteita tulee lisätä tarpeen mukaan.

Remifentaniilin käyttöä on tutkittu tehohoitopotilailla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enintään kolmen päivän ajan. Koska kolmea päivää pidemmästä hoidosta on saatavilla vain satunnaisia raportteja, pidemmän hoidon tehon ja turvallisuuden ei voida katsoa olevan osoitettu. Sen vuoksi valmisteen käyttöä ei suositella kolmea päivää pidempään.

Remifentaniilin käytöstä TC-infusiona tehohoitopotilaille ei ole tietoa, eikä sitä sen vuoksi suositella tälle potilasryhmälle.

Remifentaniili-infuusio suositellaan aloittamaan aikuisille nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) – 0,15 mikrog/kg/min (9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus tulisi titrata 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksin, jotta saavutetaan toivottu sedaatio ja analgesia. Annosmuutosten välillä pitäisi olla ainakin 5 minuuttia. Sedaation ja analgesian syvyyttä on seurattava tarkoin ja arvioitava säännöllisesti, ja remifentaniili-infuusion nopeutta on muutettava vastaavasti. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) ja tarvittavaa sedaatiosyvyyttä ei ole saavutettu, on suositeltavaa aloittaa jonkin sopivan sedatiivisen lääkeaineen anto (ks. alla). Sedatiivisen lääkeaineen annos on titrattava toivotun sedaatiosyvyyden saavuttamiseksi. Jos lisäanalgesia on tarpeen, remifentaniili-infuusion nopeutta voidaan nostaa 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksin.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisistä annosvälistä analgesian ja sedaation aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 5: Remifentaniilin annostusohjeet tehohoidossa

JATKUVA REMIFENTANIILI-INFUUSIO	
mikrog/kg/min (mikrog/kg/h)	
Aloitussopeus	Vaihteluväli
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,36) – 0,74 (44,4)

Remifentaniilin bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Remifentaniilin käyttö vähentää muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivisten lääkeaineiden antotarvetta. Oheisessa taulukossa on tyypillisiä sedatiivisten lääkeaineiden aloitusannoksia, jos niitä tarvitaan:

Taulukko 6: Tarvittaessa annettavien sedatiivisten lääkeaineiden suositellut aloitusannokset

Sedatiivinen lääkeaine	Bolus (mg/kg)	Infuusionopeus (mg/kg/h)
Propofoli	Enintään 0,5	0,5
Midatsolaami	Enintään 0,03	0,03

Jotta eri lääkeaineiden erillinen titraus on mahdollista, sedatiivisia lääkeaineita ei saa sekoittaa keskenään.

Lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään kivuliaita toimenpiteitä

Remifentaniilin infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä, jotta saavutetaan lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia ja/tai kivuliaita toimenpiteitä, kuten endotrakeaalinen imu, haavan sidonta ja fysioterapia. On suositeltavaa ylläpitää vähintään 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) infuusionopeutta ainakin 5 minuutin ajan ennen ärsykeitä aiheuttavan toimenpiteen aloittamista. Jos lisäanalgesiatarve on odotettavissa tai se on olemassa, remifentaniiliannosta voidaan suurentaa 25–50 %:n lisäyksin 2–5 minuutin välein. Kivuliaiden ja ärsykeitä aiheuttavien toimenpiteiden aikana keskimääräiset infuusionopeudet lisäanalgesian saavuttamiseksi ovat olleet 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/h), enintään 0,74 mikrog/kg/min (44,4 mikrog/kg/h).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen remifentaniilin annon lopettamista

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä infuusion kestosta riippumatta. Remifentaniilin annon jälkeen toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa, jotta näiden valmisteiden hoitovaikutus ehtii alkaa ja hyperalgesia ja muut samanaikaiset hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Sen vuoksi on suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan. Analgesiavaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset, laskimonsisäiset tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse ja jotka on valittava tarkoin potilaan tarpeen mukaan.

μ-opioidiagonistien pitkäaikaisen annon yhteydessä aikaa myöten kehittyvä toleranssi on mahdollinen.

Ohjeet ekstubaatioon ja remifentaniilin annon lopettamiseen

Jotta voidaan varmistaa miellyttävä palautuminen remifentaniilipohjaisesta lääkityksestä, on suositeltavaa titrata remifentaniilin infuusionopeus asteittain annokseen 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) yhden tunnin kuluessa ennen ekstubaatiota.

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas kytketään pois respiraattorista, remifentaniili-infuusiota ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen i.v.-kanyyli on puhdistettava tai poistettava, jotta estetään myöhempi tahaton anto.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdolliseen hengityslamariskiin nähden.

4.2.3.2 Tehohoidossa olevat pediatriiset potilaat

Vaikka remifentaniilin käytöstä tehohoidossa oleville pediatriisille potilaille on useita esimerkkejä, nämä tiedot eivät riitä annossuosituksen antamiseen.

4.2.3.3 Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Edellä mainittuihin suositusannoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Karboksyylihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienentyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

4.2.4 Erityispotilasryhmät

4.2.4.1 Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Yleisanestesia

Remifentaniilin annossa tälle potilasryhmälle on oltava varovainen.

Yli 65-vuotiaille annettavan remifentaniilia loitusannoksen on oltava puolet muille aikuisille suositellusta annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyntä herkkyyttä remifentaniilin farmakodynaamisille vaikutuksille. Tämä annoksen sovittaminen koskee kaikkia anestesiavaiheita, induktiota, ylläpitoa ja välitöntä postoperatiivista analgesiaa.

Kun remifentaniilia annetaan tälle potilasryhmälle TC-infuusiona, alkutavoitepitoisuuden tulisi olla 1,5–4 ng/ml, koska iäkkäät potilaat ovat herkempiä remifentaniilin vaikutuksille. Sen jälkeen annos titrataan potilaan vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa

Aloituserannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2.2).

Tehohoito

Aloituserannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. edellä kohta Tehohoito).

4.2.4.2 Ylipainoiset potilaat

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infuusiota suositellaan, että ylipainoisten potilaiden remifentaniiliannosta pienennetään ja että se perustuu ihannepainoon, koska tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa rasvatonta ruumiinpainoa (lean body mass, LBM), jota käytetään Minton mallissa, se jää yleensä aliarvioiduksi naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on suurempi kuin 35 kg/m², ja miespotilailla, joiden painoindeksi on yli 40 kg/m². Jotta aliannostus voidaan tällaisilla potilailla välttää, remifentaniilin TC-infuusio on titrattava huolellisesti yksilöllisen vasteen mukaan.

4.2.4.3 Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tehohoitopotilaat mukaan lukien. Näillä potilailla karboksyylihappometaboliitin puhdistuma on kuitenkin heikentynyt.

4.2.4.4 Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Aloituserannosta ei tarvitse muuttaa terveiden aikuisten aloituserannokseen nähden, koska remifentaniilin farmakokineettinen profiili ei ole muuttunut tällä potilasryhmällä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat kuitenkin olla jonkin verran herkempiä remifentaniilin hengitystä salpaavalle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

4.2.4.5 Neurokirurgiset potilaat

Neurokirurgisista potilaista saatu vähäinen kokemus on osoittanut, ettei erityisiä annostussuosituksia ole tarpeen antaa.

4.2.4.6 ASA-luokan III/IV potilaat

Yleisanestesia

Remifentaniilin antamisessa tälle potilasryhmälle on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, koska voimakkaiden opioidien hemodynaamiset vaikutukset ovat heillä todennäköisesti voimakkaammat.

Sen vuoksi heidän aloitusannostaan suositellaan pienentämään ja titraamaan annos sen jälkeen vasteen mukaan.

Tiedot pediatriasta ASA III/IV -potilaista ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä tulee ASA-luokan III tai IV potilailla käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5–4 ng/ml ja titrata annos sen jälkeen vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa

Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2.2).

4.2.5 Remifentaniili-infuusionopeus manuaalisesti ohjatun infuusion yhteydessä

Taulukko 7: Remifentaniili-infuusionopeus (ml/kg/h)

Lääkeaineen antonopeus (mikrog/kg/min)	Antonopeus (ml/kg/h) liuksille, joiden konsentraatiot ovat			
	20 mikrog/ml 1 mg / 50 ml	25 mikrog/ml 1 mg / 40 ml	50 mikrog/ml 1 mg / 20 ml	250 mikrog/ml 10 mg / 40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	Ei suositella
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

Taulukko 8: Remifentaniili-infuusioliuoksen 20 mikrog/ml infuusionopeus (ml/h)

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 9: Remifentaniili-infuusioliuoksen 25 mikrog/ml infuusionopeus (ml/h)

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 10: Remifentaniili-infuusioliuoksen 50 mikrog/ml infuusionopeus (ml/h)

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 11: Remifentaniili-infuusioliuoksen 250 mikrog/ml infuusionopeus (ml/h)

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Antotapa

Remifentaniili on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen käyttöön, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 4.3).

Jatkuvat remifentaniili-infuusiot on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeasti virtaavaan i.v.-tippaan tai erilliseen i.v.-letkuun. Tämä infuusioletku on kytkettävä suoraan kanyyliin tai lähelle sitä ja esitäytettävä, jotta kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. kohdan 4.2.5 taulukot, joissa on esimerkkejä painonmukaisista infuusionopeuksista, minkä avulla remifentaniili voidaan titrata potilaan anestesia- tarpeiden mukaan).

On huolehdittava siitä, etteivät infuusioletkut tukkeudu tai irtoa, sekä siitä, että jäljelle jäänyt remifentaniili poistetaan huolellisesti letkuista käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Infuusioletkut/infuusiolaitteisto on irrotettava lääkkeen annon jälkeen, jotta vältetään tahaton anto.

Remifentaniili voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiokojetta, johon sisältyy Minton farmakokineettinen malli, jossa on kovariaatit ikään ja rasvattomaan ruumiinpainoon nähden (lean body mass, LBM).

Remifentaniilia ei saa antaa laimentamatta sitä lisää kylmäkuivatun kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon / laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentanyylianalogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Remifentaniilin käyttö yksinään anestesian induktioon on vasta-aiheista.

Koska Remifentaniil hameln sisältää glysiiniä, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Remifentaniilia saavat antaa vain anestesia-aineiden käyttöön erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan ja

hoitamaan vahvojen opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. paineluelvytyksen avulla. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden pito avoimna sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Koska tutkimukset koneellisesti ventiloiduilla tehohoitopotilailla eivät jatkuneet kolmea päivää pidempään, pidemmän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Pidempää käyttöä tehohoitopotilaille ei siksi suositella.

Remifentaniilia ei saa käyttää analgeettinä toimenpiteissä, joissa potilaat pysyvät tajuissaan tai eivät saa mitään ilmatietukea toimenpiteen aikana.

Nopea vaikutuksen loppuminen

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, potilaat voivat herätä anestesiasta nopeasti ja 5–10 minuutin kuluttua remifentaniilin antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Koska remifentaniili on μ -opioidiagonisti, toleranssin ja hyperalgesian mahdollista kehittymistä on seurattava annon aikana. Sen vuoksi ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa, jotta näiden valmisteiden hoitovaikutus ehtii alkaa ja hyperalgesia ja muut samanaikaiset hemodynaamiset muutokset voidaan estää.

Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin remifentaniilin antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimitehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näihin valmisteisiin liittyvän mahdollisen hengityslaman vaaraan nähden.

Hoidon keskeyttäminen ja vieroitusoireyhtymä

Lyhyin aikavälein toistuva, pitkään jatkuva käyttö voi johtaa vieroitusoireyhtymän kehittymiseen hoidon lopettamisen jälkeen. Remifentaniilihoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuvia oireita, kuten takykardiaa, hypertensiota ja agitaatiota, on raportoitu harvoin lääkityksen nopean keskeyttämisen jälkeen, etenkin kun valmistetta on annettu pidempään kuin 3 päivää. Infuusion annon uudelleenaloittamisesta ja vähitellen tapahtuvasta lopettamisesta on raportoitu olleen hyötyä. Remifentaniilin antoa koneellisesti ventiloiduille tehohoitopotilaille ei suositella pidempään kuin 3 päivää.

Lihäsjäykkyys – estäminen ja hoito

Lihäsjäykkyyttä saattaa esiintyä suositelluilla annoksilla. Lihäsjäykkyyden esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi bolusinjektiot tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisina.

Remifentaniilista aiheutuvaa lihäsjäykkyyttä on hoidettava osana potilaan kliinistä tilaa käyttäen tarvittavia tukitoimia, kuten ventilaatiota. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevä voimakas lihäsjäykkyys on hoidettava antamalla hermolihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänukutusaineilla. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvä lihäsjäykkyys voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä antonopeutta. Lihäsjäykkyys häviää muutamassa minuutissa remifentaniili-infuusion lopettamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa μ -opioidiantagonistia. Tämä voi kuitenkin kumota tai vähentää remifentaniilin analgeettisia vaikutuksia.

Hengityksen lamaantuminen – estäminen ja hoito

Perusteelliseen analgesiaan liittyy merkittävä hengityksen lamaantuminen. Sen vuoksi remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on laitteet hengityksen lamaantumisen seuraamista ja hoitoa varten. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan hengitystoiminta on heikentynyt ja hänellä on vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Nämä potilaat voivat olla hieman herkempiä remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

Jos hengitys lamaantuu, tämä on hoidettava asianmukaisesti mm. vähentämällä infuusionopeutta 50 %:lla tai lopettamalla infuusio väliaikaisesti. Remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkänkään antamisen jälkeen. Jopa 50 minuutin kuluttua infuusion lopettamisen jälkeen ilmaantunutta hengityslamaa on raportoitu, mutta tilanteeseen on tällöin liittynyt sekoittavia tekijöitä (esim. bolusannoksen tahaton anto (ks. jäljempänä) ja muiden pitkävaikutteisten opioidien samanaikainen anto). Koska monet seikat voivat vaikuttaa postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävän spontaanisti ennen kuin hänet siirretään pois heräämöstä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Hypotensio ja bradykardia voivat johtaa asystoleen ja sydämenpysähdykseen (ks. kohdat 4.5 ja 4.8), ja ne voidaan hoitaa hidastamalla remifentaniilin antonopeutta tai pienentämällä samanaikaisesti annettavan anestesia-aineen annosta tai antamalla laskimoon nesteytystä, vasopressoreita tai antikolinergisia lääkkeitä tilanteen mukaan.

Heikkokuntoiset, hypovoleemiset ja iäkkäät potilaat voivat olla muita herkempiä remifentaniilin kardiovaskulaarisille vaikutuksille.

Lääkkeen tahaton antaminen

I.v.-letkujen ja/tai kanyylin kuolleessa tilassa voi olla riittävästi remifentaniilia jäljellä, jotta siitä aiheutuu hengityksen lamaantumista, apneaa ja/tai lihasjäykkyyttä, jos letkut huuhdotaan i.v.-nesteeillä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla remifentaniili nopeaan i.v.-tippaan tai oman i.v.-letkun kautta, joka poistetaan, kun remifentaniilin anto lopetetaan.

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).

Samanaikaisen sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten betsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, aiheuttama riski

Samanaikainen remifentaniilin ja sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkevalmisteita saavat käyttää samanaikaisesti vain potilaat, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos tehdään päätös määrätä remifentaniilia samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja hoidon keston pitäisi olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tässä suhteessa on erityisen suositeltavaa kehottaa potilaita ja heidän huoltajiaan tiedostamaan nämä oireet (ks. kohta 4.5).

Vastasyntyneet ja imeväisikäiset

Valmisteen käytöstä vastasyntyneille ja alle 1-vuotiaille imeväisille on vähän kokemusta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman koliiniesteraasit eivät metaboloivat remifentaniilia. Sen vuoksi ei ole odotettavissa, että lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloit, olisi yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

Remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja i.v.-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien määriä tai annoksia, riippumatta siitä annetaanko sitä manuaalisesti ohjattuna infuusiona vai TC-infuusiona (ks. jäljempänä ja kohdat 4.2 ja 4.4). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilailla saattaa esiintyä enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

Remifentaniilin kardiovaskulaariset vaikutukset (hypotensio ja bradykardia) saattavat voimistua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä, kuten beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Remifentaniilin käyttäminen samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa voi suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän riskiä. MAO-estäjien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta. Irreversibelien MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen remifentaniilin käyttämistä.

Jos samanaikainen muiden serotonergisten lääkevalmisteiden käyttö on tarpeen, potilaita on seurattava serotoniinioireyhtymän varalta erityisesti hoidon aloitusvaiheessa ja annosta suurennettaessa. Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, hoito remifentaniililla, muulla opiaatilla ja/tai samanaikaisesti annettavilla serotonergisilla lääkevalmisteilla on lopetettava.

Sedatiiviset lääkevalmisteet, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkevalmisteet

Samanaikainen opioidien käyttö sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman vaaraa keskushermoston lisälamausvaikutuksen takia. Samanaikaisen käytön annosta ja kestoa on rajattava (ks. kohta 4.4). Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Remifentaniilia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

Remifentaniilin turvallisuusprofiilia synnytyksen aikana ei ole tutkittu. Tietoja ei ole riittävästi, jotta remifentaniilia voitaisiin suositella käytettävän synnytyksen ja keisarinleikkauksen yhteydessä. Remifentaniili läpäisee istukan, ja fentanyylianalogit voivat aiheuttaa lapselle hengityslaman. Jos remifentaniilia kuitenkin käytetään, on potilasta ja vastasyntyntä seurattava liiallisen sedaation tai hengityslaman varalta (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö remifentaniili rintamaitoon. Koska fentanyylianalogit erittyvät rintamaitoon ja remifentaniiliperäistä ainetta havaittiin rotan maidossa remifentaniilin annon jälkeen, imettäviä äitejä on neuvottava keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Remifentaniilin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Remifentaniili vähensi urosrottien hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remifentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Jos potilas kotiutetaan sairaalasta pian remifentaniilin annon jälkeen, kun potilaalle on annettu anestesia-aineita, potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita. Suositellaan, että potilaalla on saattaja, kun hän lähtee sairaalasta, ja että potilasta kehoitetaan olemaan nauttimatta alkoholia.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät remifentaniilin käytön yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat suoraan seurausta μ -opioidiagonistivaikutuksesta. Nämä haittatapahtumat häviävät muutaman minuutin kuluessa remifentaniilin annon keskeyttämisestä tai antonopeuden hidastamisesta.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100 < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Esiintyvyydet on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin:

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: yliherkkyysoireita, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: lääkeriippuvuus, vieroitusoireyhtymä

Hermosto

Hyvin yleiset: luustolihasjen jäykkyys
Harvinaiset: sedaatio (yleisanestesiasta heräämisen yhteydessä)
Tuntematon: kouristukset

Sydän

Yleiset: bradykardia
Harvinaiset: asystole/sydänpysähdys, jota edeltää bradykardia potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilin kanssa samanaikaisesti muita anestesia-aineita
Tuntematon: eteis-kammiokatkos, rytmihäiriö

Verisuonisto

Hyvin yleiset: hypotensio
Yleiset: postoperatiivinen hypertensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: akuutti hengityslama, apnea, yskä
Melko harvinaiset: hypoksia

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinaiset: ummetus

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: kutina

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: postoperatiiviset vilunväristykset
Melko harvinaiset: postoperatiivinen kipu
Tuntematon: lääketoleranssi

Hoidon keskeyttäminen

Remifentaniilihoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuvia oireita, kuten takykardiaa, hypertensiota ja agitaatiota, on raportoitu harvoin lääkityksen nopean keskeyttämisen jälkeen, etenkin kun valmistetta on annettu pidempään kuin 3 päivää (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus ilmenee remifentaniilin odotettavissa olevien farmakologisten vasteiden pitkittymisenä/voimistumisena. Koska remifentaniilin vaikutusaika on erittäin lyhyt, yliannoksen vahingolliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamisen jälkeiseen aikaan. Vaste lääkkeen antamisen lopettamiselle on nopea, ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostus tapahtuu tai sitä epäillään, toimitaan seuraavasti: remifentaniilin antaminen lopetetaan, hengitystiet pidetään avoimina, aloitetaan koneellinen tai kontrolloitu happiavusteinen hengitys ja pidetään yllä riittäviä kardiovaskulaarisia toimintoja. Jos hengityksen lamaantumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita hermolihaskalvosta salpaavaa lääkeainetta. Suonensisäisiä nesteitä ja verenpainetta kohottavia lääkkeitä voidaan antaa hypotension hoitoon, ja muita tukitoimia voidaan käyttää.

Voimakkaan hengityslaman hoitoon voidaan antaa erityisenä vasta-lääkkeenä laskimoon opioidiantagonistia, esim. naloksonia, hengityksen tukemisen lisäksi. Remifentaniilin yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pidempään.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yleisanestetit; opioidianestetit

ATC-koodi: N01AH06

Remifentaniili on selektiivinen μ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Remifentaniilin μ -opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisilla antagonistilla, esim. naloksonilla.

Potilaille ja terveille vapaaehtoisille tehdyt histamiinimääritykset eivät ole osoittaneet histamiinipitoisuuden suurenemista, kun remifentaniilia on annettu bolusannoksina enintään 30 mikrog/kg.

Vastasyntyneet/imeväiset (alle 1-vuotiaat)

Satunnaistetussa (suhteessa 2:1, remifentaniili:halotaani), avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 60 imeväistä ja korkeintaan 8 viikon ikäistä vastasyntyntä (keskiarvo 5,5 viikkoa) pyloromyotomialeikkauspotilasta, joiden ASA-luokitus oli I–II, remifentaniilin tehoa ja turvallisuutta (lähtöannos 0,4 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona sekä tarvittaessa täydentäviä annoksia tai infuusionopeusmuutoksia) verrattiin halotaaniin (halotaania 0,4 %, tarvittaessa täydentäviä annoksia). Anestesian ylläpito saavutettiin antamalla lisäksi 70 %

dityppioksidia (N₂O) ja 30 % happea. Toipumisajat olivat parempia remifentaniiliryhmissä verrattuna halotaaniryhmiin (ei tilastollisesti merkitsevää eroa).

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA) – 6 kk – 16-vuotiaat lapset
Lastenkirurgiassa remifentaniilia laskimoanestesiassa (TIVA) verrattiin inhalaatioanestesiaan kolmessa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa. Tulokset on esitetty oheisessa taulukossa.

Kirurginen toimenpide	Ikä (v), (N)	Tutkimusasetelma (ylläpito)	Ekstubaatio (min) (keskiarvo [SD])
Alavatsa/virtsaelinkirurgia	0,5–16 (120)	TIVA: propofoli (5-10 mg/kg/h) + remifentaniili (0,125-1,0 mikrog/kg/min) Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1,0–1,5 MAC) + remifentaniili (0,125-1,0 mikrog/kg/min)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p < 0,05)
Korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	4–11 (50)	TIVA: propofoli (3 mg/kg/h) + remifentaniili (0,5 mikrog/kg/min) Inhalaatioanestesia: desfluraani (1,3 MAC) + N ₂ O-sekoitus	11 (3,7) 9,4 (2,9) ei merkitsevää
Yleis- tai korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	2–12 (153)	TIVA: propofoli (100-200 mikrog/kg/min) + remifentaniili (0,2-0,5 mikrog/kg/min) Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1,0–1,5 MAC) + N ₂ O-sekoitus	Vastaavanlaiset ekstubaatioajat (perustuen vähäiseen kokemukseen)

Alavatsa-/virtsatie-elinkirurgiatutkimuksessa remifentaniili/propofolia verrattiin remifentaniili/sevofluraaniin. Tutkimuksessa hypotensiota esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/sevofluraaniryhmässä ja bradykardiaa esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/propofoliryhmässä. Korva-, nenä- ja kurkkukirurgiatutkimuksessa verrattiin remifentaniili/propofolia desfluraani/dityppioksidisiin. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevästi korkeampaa sydämensykettä potilailla, jotka saivat desfluraani/dityppioksidia verrattuna remifentaniili/propofolia saaneisiin potilaisiin ja lähtöarvoihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosvälillä. Veren remifentaniilipitoisuus suurenee 2,5 ng/ml aina, kun infuusionopeutta lisätään 0,1 mikrog/kg/min.

Jakautuminen

Remifentaniili sitoutuu noin 70-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Keskeinen jakautumistilavuus on 100 ml/kg ja jakautumisen vakaan tilan tilavuus on 350 ml/kg.

Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon

Ihmisellä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa äidissä havaitut keskimääräiset remifentaniilipitoisuudet olivat suunnilleen kaksinkertaiset sikiössä havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Osassa tapauksista sikiössä havaitut pitoisuudet olivat kuitenkin samankaltaiset kuin äidissä havaitut pitoisuudet. Remifentaniilipitoisuuden valtimo-laskimosuhde napanuorassa oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä. Remifentaniiliin liittyvää ainesta erittyy rottien nisämaitoon.

Biotransformaatio

Remifentaniili metaboloituu pääasiallisesti veren ja kudosten epäspesifisten esteraasien välityksellä. Remifentaniilin metaboliassa syntyy hiilihappometaboliitti, joka on olennaisesti tehoton (1/4600 remifentaniilin tehosta). Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiivisuus liittyy kokonaan itse kantayhdisteeseen. Siksi tämän metaboliitin aktiivisuudella ei ole kliinistä merkitystä. Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Noin 95 % remifentaniilista havaitaan hiilihappometaboliittina virtsasta, kun potilaan munuaiset toimivat normaalisti.

Remifentaniili ei ole plasman koliiniesteraasin substraatti.

Eliminaatio

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, tehokas biologinen puoliintumisaika on 3-10 minuuttia. Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Remifentaniilin puhdistuma iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) on jonkin verran alentunut (noin 25 %) verrattuna nuoriin potilaisiin. Remifentaniilin farmakodynaaminen aktiivisuus kasvaa iän myötä. Iäkkäillä potilailla remifentaniilin EC₅₀ delta-aaltojen muodostumiselle EEG:ssä on 50 % alempi kuin nuorilla potilailla. Sen vuoksi remifentaniilin aloitusannosta on pienennettävä iäkkäillä 50 %, minkä jälkeen annos titrataan potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisstatuksella ei ole vaikutusta nopeaan palautumiseen remifentaniilipohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

Remifentaniilin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla edes 3 päivää kestävännannon jälkeen tehohoito-olosuhteissa.

Karboksyylihappometaboliitin puhdistuma pienenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Kohtalaista/vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla karboksyylihappometaboliitin pitoisuuden odotetaan suurenevan noin 250-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kumuloituminen ei johda kliinisesti merkittäviin μ -opioidivaikutuksiin edes silloin, kun tällaisille potilaille annetaan remifentaniili-infuusioita jopa kolmen päivän ajan.

Metaboliitin turvallisuudesta ja farmakokineettisestä aktiivisuudesta ei ole vielä tietoa olosuhteissa, joissa remifentaniili-infuusioita olisi annettu yli kolmen päivän ajan.

Siitä ei ole merkkejä, että remifentaniili poistuisi elimistöstä munuaiskorvaushoidon aikana.

Hiilihappometaboliitista 25–30 % poistuu elimistöstä hemodialyysin aikana. Anuuristen potilaiden karboksyylihappometaboliitin puoliintumisaika pitenee 30 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai jotka ovat siirtoleikkauksessa sellaisessa vaiheessa, jossa maksa ei toimi. Vaikeaa

maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat olla hieman herkempiä remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

Anestesia sydänkirurgiassa

Remifentaniilin puhdistuma pienenee noin 20 % hypotermisen (28 °C) kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana. Ruumiinlämmön aleneminen pienentää eliminaatiopuhdistumaa 3 % jokaista celsiusastetta kohden.

Pediatriset potilaat

Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma ja vakaan tilan jakautumistilavuus kasvavat nuoremmilla lapsilla ja pienentyvät nuorten terveiden aikuisten arvoihin 17 vuoden ikään mennessä. Vastasyntyneillä remifentaniilin eliminaatiopuoliintumisaika ei ole merkittävästi erilainen kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Remifentaniilin infuusionopeuksien muutosten myötä analgesiavaikutusten muutosten tulisi olla nopeita ja samankaltaisia kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Karboksyylihappometaboliitin farmakokinetikka 2–17-vuotiailla lapsipotilailla on samankaltainen kuin aikuisilla, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Remifentaniili aiheutti aktiopotentiaalin keston pidentymisen koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä. Remifentaniilin annon jälkeen vaikutukset todettiin pitoisuudella 1 mikromol ja sitä suuremmilla pitoisuuksilla (mikä on suurempi kuin plasmapitoisuus kliinisessä käytössä). Vaikutusta ei ollut pitoisuudella 0,1 mikromol. Päämetaboliitti remifentaniilihapolla ei osoitettu olevan vaikutusta aktiopotentiaalin keston enintään suurimmalla 10 mikromoolin pitoisuudella testattuna.

Akuutti toksisuus

Hiirillä, rotilla ja koirilla, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, havaittiin odotetusti merkkejä μ -opioidimyrkytyksestä suurten yksittäisten remifentaniilibolusannosten laskimoon antamisen jälkeen. Näissä tutkimuksissa herkin laji, urosrotta, säilyi hengissä, kun annettiin annos 5 mg/kg.

Hypoksian koirille aiheuttamat kallonsisäiset verenvuodot menivät ohi 14 vuorokauden kuluessa remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen.

Toistuvien annosten toksisuus

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusannoksina, tämä johti hengityksen lamaantumiseen kaikissa annosryhmissä ja lisäksi ohimeneviin kallonsisäisiin verenvuotoihin koirilla. Tehdyt tutkimukset osoittivat, että mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömällä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet vakavaa hengityksen lamaantumista.

Prekliinisten tutkimusten perusteella hengityksen lamaantuminen ja sen seuraukset ovat todennäköisin syy, joka voi aiheuttaa ihmisille vakavia haittavaikutuksia.

Kun koirille annettiin glysiinimuotoa yksinään (ts. ilman remifentaniilia) intratekaalisesti, tämä aiheutti ärtyneisyyttä, kipua ja takajalkojen toimintahäiriöitä sekä koordinaatiohäiriöitä. Näiden vaikutusten uskotaan olevan seurausta glysiinikomponentista. Koska veri toimii paremmin puskurina, laimentuminen on nopeampaa ja Remifentanil hameln -valmisteen glysiinipitoisuus on pieni, tällä havainnolla ei ole kliinistä merkitystä Remifentanil hameln -valmisteen laskimoon tapahtuvan annon kannalta.

Reproduktiotoksisuustutkimukset

Rotilla ja kaniineilla tehdyt istukanläpäisevyystutkimukset osoittivat, että poikaset altistuvat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehityksensä aikana. Remifentaniiliin liittyvää ainesta erittyi rottien nisämaitoon.

Remifentaniilin on osoitettu heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin laskimoon vähintään 70 päivän ajan annoksella 0,5 mg/kg. Tämä vastaa noin 0,2 kertaa ihmisen laskimoon annettua infuusiota, jonka aloitusannos on 1 mikrog/kg ja ylläpitoannos 2 mikrog/kg laskettuna ruumiin pinta-alaa kohti (mg/m²) 3 tuntia kestävää kirurgista toimenpidettä varten, tai 40 kertaa ihmisen kerta-annosta 2 mikrog/kg laskettuna ruumiin pinta-alaa kohti (mg/m²).

Remifentaniili ei vaikuttanut naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin laskimoon enintään annoksella 1 mg/kg. Tämä vastaa 0,4 kertaa ihmisen laskimoon annettua infuusiota, jonka aloitusannos on 1 mikrog/kg ja ylläpitoannos 2 mikrog/kg/min laskettuna ruumiin pinta-alaa kohti (mg/m²) 3 tuntia kestävää kirurgista toimenpidettä varten tai noin 80 kertaa ihmisen kerta-annosta 2 mikrog/kg laskettuna ruumiin pinta-alaa kohti (mg/m²), kun sitä annettiin vähintään 15 päivän ajan ennen parittelua.

Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu remifentaniiliannoksilla 5 mg/kg rotille ja 0,8 mg/kg kaniineille. Remifentaniilin antaminen rotille laskimoon koko myöhäistiineyden ja laktaation ajan annoksina 5 mg/kg ei vaikuttanut F1-sukupolven hengissäpysymiseen, kehittymiseen tai hedelmällisyyteen.

Genotoksisuus

Remifentaniili ei ollut genotoksinen tehdyissä genotoksisuustutkimussarjoissa *in vitro* ja *in vivo*, lukuun ottamatta hiiren lymfooman tymidiinikinaasitutkimusta *in vitro*, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatio. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaalle genotoksisia riskejä.

Karsinogeenisuus

Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty remifentaniilillä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Remifentanil hameln -valmistetta ei saa sekoittaa Ringerin laktaattiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen + glukoosi 50 mg/ml (5 %) -injektionesteeseen.

Remifentanil hameln -valmistetta ei saa sekoittaa propofolin kanssa samaan laskimoon annettavaan liuosseokseen. Yhteensopivuus sivukanyyliin kautta jatkuvaan tippaan annettuna, ks. kohta 6.6.

Remifentanil hameln -valmisteen antoa saman i.v.-letkun kautta veren/seerumin/plasman kanssa ei suositella. Verituotteissa olevat epäspesifiset esteraasit saattavat johtaa remifentaniilin hydrolysoitumiseen inaktiiviseksi metaboliitiksi.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen jälkeen:

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti, ellei valmistetta avata, saateta käyttövalmiiksi tai laimenneta sellaisella menetelmällä, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Käyttövalmiiksi saatetun/laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Remifentanil hameln 1 mg: 4 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektioipullo, jossa bromobutyyliminen tulppa ja suojakorkki

Remifentanil hameln 2 mg: 6 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektioipullo, jossa bromobutyyliminen tulppa ja suojakorkki

Remifentanil hameln 5 mg: 10 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektioipullo, jossa bromobutyyliminen tulppa ja suojakorkki

Pakkauskoot: 5 injektioipulloa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen:

Remifentanil hameln valmistetaan i.v.-käyttöä varten lisäämällä asianmukainen tilavuus (seuraavan taulukon mukaisesti) yhtä alla luetelluista laimentimista, jolloin saadaan käyttövalmiiksi saatettu liuos, jonka pitoisuus on noin 1 mg/ml.

Pakkaus	Lisättävä määrä laimenninta	Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitoisuus
Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Ravista, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa.

Edelleen laimentaminen:

Remifentanil hameln on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen laimennettava edelleen pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (50 mikrog/ml on suositeltu laimennus aikuisille ja 20–25 mikrog/ml vähintään 1-vuotiaille lapsipotilaille) yhdellä seuraavista injektioneesteistä.

Remifentanil hameln -valmisteen suositeltu laimennussuhde TC-infusion (Target Controlled Infusion, tavoiteohjattu infuusio) yhteydessä on 20–50 mikrog/ml.

Laimennus riippuu käytetyn infuusiolaitteen teknisistä ominaisuuksista ja potilaan odotetusta tarpeesta.

Laimennukseen on käytettävä jotakin seuraavista liuoksista:

- Injektioneesteisiin käytettävä vesi
- Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneeste, liuos
- Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneeste, liuos + natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneeste, liuos
- Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneeste, liuos

- Natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) injektioneste, liuos

Kun valmiste annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan, myös seuraavia laskimoon annettavia injektionesteitä voidaan käyttää:

- Ringerin laktaattiliuos
- Ringerin laktaattiliuos + glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneste, liuos

Remifentanil hameln -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva propofolin kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan.

Muita laimentimia ei saa käyttää.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Laskimoon annettava Remifentanil hameln -infuusio on mieluiten valmistettava käyttövalmiiksi annon yhteydessä (ks. kohta 6.3).

Injektionpullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1,
31787 Hameln
Saksa

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 39640
2 mg: 39641
5 mg: 39642

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.03.2022

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Remifentanil hameln 1 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 1 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 2 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 2 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 5 mg

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 5 mg remifentanil.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

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

Vitt till benvitt eller gulaktigt, kompakt pulver

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

4.2.1 Generell anestesi

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

4.2.1.1 Vuxna

Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)

Tabell 1: Doseringsanvisningar för vuxna

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

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

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

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

Anestesiinduktion

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

Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter

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

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

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

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

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

Samtidig medicinering

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

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

Riktlinjer för utsättande under den omedelbara postoperativa perioden

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon resterande opioid effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska smärtstillande ges före utsättandet av remifentanil. Mer långverkande analgetika måste ges tillräcklig tid för att hinna uppnå maximal effekt. Val av analgetika bör vara ändamålsenligt med hänsyn till typen av kirurgiskt ingrepp och nivån på den postoperativa vården.

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

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

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

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

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

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

Induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade patienter

Målstyrd infusion (TCI) av remifentanil ska användas tillsammans med ett sömnmedel som administreras intravenöst eller via inhalation under induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se tabell 1 ovan för manuellt kontrollerad infusion). Tillsammans med dessa läkemedelsprodukter kan tillräcklig smärtlindring för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil i blodet på mellan 3 och 8 ng/ml. Remifentanil ska titreras enligt patientens individuella svar. För speciellt smärtsamma operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 ng/ml krävas.

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

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

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

Infusionshastighet av remifentanil (mikrogram/kg/min)	Blodkoncentration av remifentanil (nanogram/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Eftersom det saknas data rekommenderas inte remifentanil via TCI för anestesi med spontanandning.

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden

När TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen minskar vid slutet av det kirurgiska ingreppet kommer spontanandningen sannolikt att återfås vid beräknade remifentanilkoncentrationer i intervallet 1-2 ng/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med mer långverkande analgetika initieras innan det kirurgiska ingreppet avslutas (se även *Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den*

omedelbara postoperativa perioden i avsnittet ovan om Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI).

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

4.2.1.2 Pediatriska patienter (1 till 12 år)

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

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

Underhåll av anestesi

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

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

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

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

** där det marknadsförs

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

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

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

Samtidig medicinering

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

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

*Riktlinjer för omhändertagandet av patienten under den omedelbara postoperativa perioden
Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil*

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon kvarvarande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska smärtstillande ges före utsättandet av remifentanil. Det mer långverkande smärtstillande medlet måste ges tillräcklig tid att hinna uppnå maximal effekt. Valet av läkemedel, dos och administreringstid bör planeras i förväg och skraddarsys för att passa patientens kirurgiska ingrepp och den postoperativa vårdnivån (se avsnitt 4.4).

4.2.1.3 Nyfödda barn och spädbarn (under 1 år)

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

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

4.2.1.4 Speciella patientgrupper

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

4.2.2 Anestesi vid hjärtkirurgi

Administrering genom manuellt kontrollerad infusion (MCI)

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

Tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi:

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

Induktionsfasen av anestesi

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

Underhållsfasen av anestesi

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

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

Samtidiga läkemedel

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

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

Riktlinjer för postoperativ vård

Fortsatt postoperativ analgesi med remifentanil före extubation

Det rekommenderas att remifentanil infusionen fortsätter på den slutliga intraoperativa hastigheten under förflyttningen av patienterna till den postoperativa avdelningen. Vid ankomsten till avdelningen bör patientens smärtlindrings- och sederingsgrad noga observeras

och remifentanilinfusionens hastighet justeras enligt patientens individuella behov (för ytterligare information om behandling av intensivvårdspatienter se avsnitt 4.2.3).

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil

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

Riktlinjer för utsättande av remifentanil

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

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

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

Induktion och underhåll av anestesi

I samband med TCI ska remifentanil vid induktion och underhåll av anestesi på vuxna ventilerade patienter användas tillsammans med ett sömnmedel som administreras intravenöst eller via inhalation (se *tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi i avsnitt 4.2.2*). I kombination med dessa preparat krävs vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmänkirurgiska ingrepp, för att uppnå adekvat smärtlindring vid hjärtkirurgi. Blodkoncentrationer upp till 20 ng/ml har använts i kliniska studier efter titrering till patientens individuella behov.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil tydligt behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) av remifentanil (se *Tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi ovan*). För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se *tabell 2: Remifentanil blodkoncentrationer (ng/ml) uppskattat vid användandet av Mintos (1997) farmakokinetiska modell i avsnitt 4.2.1.1*.

Riktlinjer för utsättande/fortsättande under den omedelbara postoperativa perioden

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

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

Pediatrika patienter (1 till 12 år)

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

4.2.3 Användning vid intensivvård

4.2.3.1 Vuxna

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

Behandling i upp till 3 dagar med remifentanil har studerats hos intensivvårdspatienter i kontrollerade kliniska prövningar. Eftersom det endast finns enstaka rapporter om behandling efter tre dagar, kan det inte anses finnas bevis för säkerhet och effektivitet för längre behandling. Därför rekommenderas inte behandlingstider längre än 3 dagar.

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

Åt vuxna rekommenderas initialt en infusionshastighet av remifentanil på 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) till 0,15 mikrogram/kg/min (9 mikrogram/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/timme) för att uppnå önskad grad av sedering och smärtlindring. Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosökning. Patientens grad av sedering och smärtlindring ska noggrant observeras, regelbundet utvärderas och infusionshastigheten av remifentanil justeras därefter. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrogram/kg/min (12 mikrogram/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommit, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativt läkemedel påbörjas (se nedan). Dosen av sedativt läkemedel ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av smärtlindring krävs kan infusionshastigheten för remifentanil ökas med 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/timme).

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

Tabell 5: Doseringsanvisningar för användning av remifentanil i intensivvården

KONTINUERLIG REMIFENTANIL-INFUSION	
mikrogram/kg/min (mikrogram/kg/timme)	
Starthastighet	Intervall
0,1 (6) till 0,15 (9)	0,006 (0,36) till 0,74 (44,4)

Bolusdoser av remifentanil rekommenderas inte inom intensivvården.

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

Tabell 6: Rekommenderad startdos för sedativa läkemedel, vid behov

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

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

Ytterligare smärtlindring för ventilerade patienter som genomgår smärtsamma behandlingsåtgärder

En ökning av infusionshastigheten för remifentanil kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring åt ventilerade patienter vid retande och/eller smärtsamma behandlingsåtgärder såsom endotrakeal sugning, såromläggning och fysioterapi. Det rekommenderas att bibehålla en infusionshastighet för remifentanil på minst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) under minst 5 minuter innan den retande åtgärden inleds. Ytterligare dosjusteringar kan göras varannan till var femte minut genom höjning med 25 %–50 % i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/timme) till maximalt 0,74 mikrogram/kg/min (44,4 mikrogram/kg/timme) har administrerats för att ge ökad smärtlindring i samband med smärtsamma och retande procedurer.

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil

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

Långvarig administration av my-opioida agonister kan öka toleransutvecklingen.

Riktlinjer för extubation och utsättande av remifentanil

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

Efter extubation ska infusionshastigheten minskas stegvis med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Under urträningen från ventilatorbehandlingen ska remifentanilinfusionen inte ökas utan endast trappas ned, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

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

När andra opioider administreras under övergången till alternativ smärtlindring måste patienten övervakas noggrant. Nyttan av en adekvat smärtlindring måste alltid vägas mot en potentiell risk för andningsdepression av dessa läkemedel.

4.2.3.2 Pediatriska intensivvårdspatienter

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

4.2.3.3 Intensivvård av patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för ovan rekommenderade doser hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även vid dialys (renal replacement therapy). Clearance för karboxylsyra-metaboliten är emellertid försvagad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

4.2.4 Speciella patientgrupper

4.2.4.1 Äldre (över 65 år)

Generell anestesi

Försiktighet bör iaktas vid administrering av remifentanil i denna åldersgrupp.

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

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

Minskning av startdosen krävs inte (se avsnitt 4.2.2).

Intensivvård

Minskning av startdosen krävs inte (se avsnittet intensivvård ovan).

4.2.4.2 Obesa patienter

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

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

4.2.4.3 Patienter med nedsatt njurfunktion

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

4.2.4.4 Patienter med nedsatt leverfunktion

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

4.2.4.5 Patienter som genomgår neurokirurgi

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

4.2.4.6 ASA III/IV-patienter

Generell anestesi

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

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

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

Initial dosreduktion behövs inte (se avsnitt 4.2.2).

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

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

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

Tabell 8: Infusionshastigheter (ml/timme) för remifentanyl 20 mikrogram/ml lösning

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

Tabell 9: Infusionshastigheter (ml/timme) för remifentani 25 mikrogram/ml lösning

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

Tabell 10: Infusionshastigheter (ml/timme) för remifentani 50 mikrogram/ml lösning

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

Tabell 11: Infusionshastigheter (ml/timme) för remifentani 250 mikrogram/ml lösning

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

Administreringsätt

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Remifentanil är kontraindicerat som enda anestesimedel vid induktion av anestesi.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Snabbt avklingande effekt

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

hemodynamiska förändringar bör därför patienterna i tillräckligt god tid före utsättandet av remifentanil ges alternativa smärtstillande och lugnande medel så att medicinernas terapeutiska effekt hinner uppnås.

Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska smärtstillande ges före utsättandet av remifentanil. Tillräckligt med tid måste ges så att det långverkande smärtstillande medlet hinner uppnå maximal effekt. Val av smärtlindrande medel bör vara ändamålsenligt med hänsyn till typen av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ vård.

När andra opioidläkemedel administreras som en del av regimen för övergång till alternativ smärtlindring måste fördelen med att tillhandahålla lämplig postoperativ smärtlindring alltid balanseras mot den potentiella risken för andningssuppression med dessa läkemedel.

Utsättande av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom efter avslutad behandling. Symptom efter utsättande av remifentanil, inklusive takykardi, hypertoni och agitation, har i sällsynta fall rapporterats vid abrupt utsättande, särskilt efter långvarig administrering i mer än 3 dagar. När detta rapporterats har återinsättande och nedtrappning av infusionen varit till nytta. Användning av remifentanil hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter rekommenderas inte under längre tid än 3 dagar.

Muskelrigiditet – prevention och behandling

Muskelrigiditet kan inträffa vid rekommenderade doser. Incidensen av muskelrigiditet är relaterad till dosen och administreringshastigheten. Bolusinjektioner ska därför ges under minst 30 sekunder.

Muskelrigiditet inducerad av remifentanil bör behandlas med hänsyn till patientens kliniska tillstånd med lämpliga stödjande åtgärder, inkluderat assisterad ventilation. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under induktion av anestesiska behandlas med neuromuskulärt blockerande medel och/eller tillägg av hypnotika. Muskelrigiditet som förekommer under användning av remifentanil som smärtlindrande, kan behandlas genom avbrytande eller minskande administreringshastigheten för remifentanil. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en my-opioidantagonist ges, som emellertid även kan upphäva eller försvaga remifentanils smärtlindrande effekt.

Andningsdepression - preventiva åtgärder och behandling

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

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

Kardiovaskulära effekter

Hypotoni och bradykardi som kan orsaka asystoli och hjärtstillestånd (se avsnitt 4.5 och 4.8), kan minskas genom att sänka infusionshastigheten av remifentanil eller minska doseringen på

övriga samtidigt administrerade anestesimedel eller genom att tillföra intravenös vätska, vasopressiva medel eller antikolinergika.

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

Oavsiktlig tillförsel

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

Tolerans och opioid brukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Samtidig användning av remifentanil och lugnande läkemedel som benzodiazepiner eller motsvarande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa lugnande läkemedel reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas om att förskriva remifentanil samtidigt med lugnande läkemedel, bör den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna bör följas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Nyfödda och spädbarn

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Samtidig administrering av remifentanil med serotonerga medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt

livshotande tillstånd. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av MAO-hämmare. Irreversibla MAO-hämmare ska sättas ut minst 2 veckor före användningen av remifentanil.

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

Sederande läkemedel som benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och väl kontrollerade studier hos gravida kvinnor.

Djurförsök har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

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

Säkerhetsprofilen för remifentanil under förlossning och födsel har inte undersökts. Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera remifentanil för användning under förlossning och kejsarsnitt. Remifentanil passerar över placentan, och fentanylanaloger kan orsaka andningsdepression hos barnet. Om remifentanil ändå administreras måste patienten och det nyfödda barnet övervakas för tecken på alltför kraftig sedering eller andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Om patienten förväntas skrivas ut tidigt efter administration av remifentanil, efter behandling med anestetika ska patienten rådas att inte köra bil eller handha maskinell utrustning. Det rekommenderas att patienten har sällskap hem och att patienten avråds från att dricka alkohol.

4.8 Biverkningar

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

Följande frekvenser har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100 till < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000 till < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000 till < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

Incidensen är angiven inom varje enskilt organsystem nedan:

Immunsystemet

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

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: läkemedelsberoende, abstinenssyndrom

Centrala och perifera nervsystemet

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

Hjärtat

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

Blodkärl

Mycket vanliga: hypotoni
 Vanliga: postoperativ hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar
 Mindre vanliga: förstoppning

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: postoperativa frossbrytningar
 Mindre vanliga: postoperativ smärta
 Ingen känd frekvens: läkemedelstoleransutveckling

Utsättande av behandlingen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, allmänt, opioidanestetika

ATC-kod: N01AH06

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

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

Nyfödda och spädbarn (under 1 år):

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentanil:halotan), öppen, parallell, multicenterstudie på 60 spädbarn och nyfödda ≤ 8 veckor (medelålder 5,5 veckor) med ASA fysisk status I-II som genomgick pyloromyotomi, jämfördes effekten och säkerheten av remifentanil (givet som 0,4 mikrogram/kg/min i initial kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (givet som 0,4 % med kompletterande ökning efter behov). Underhåll av anestesi erhöles genom tilläggsadministrering av 70 % lustgas (N₂O)

samt 30 % syrgas. Uppvakningstiderna var bättre i remifentanilgrupperna relativt till halotangrupperna (inte signifikant).

Användning för total Intravenös anestesi (TIVA) - barn i åldrarna 6 månader till 16 år
TIVA med remifentanil i pediatrik kirurgi jämfördes med inhalationsanestesi i tre randomiserade, öppna studier. Resultaten sammanfattas i nedanstående tabell.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Plasmaproteinbindningen för remifentanil är ungefär 70 %.

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

Överföring till placenta och bröstmjolk

I kliniska studier på människor var moderns medelkoncentrationer av remifentanil cirka två gånger högre än hos fostret. I vissa fall var emellertid fostrets koncentrationer lika stora som hos modern. Navel-artärvenförhållandet av remifentanilkoncentrationen i fostret var cirka 30 %,

vilket tyder på metabolism av remifentanil i det nyfödda barnet. Remifentanilrelaterad substans passerar över i mjölken hos lakterande råttor.

Metabolism

Remifentanil är en estermetaboliserad opioid, som metaboliseras av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Remifentanil metaboliseras till en väsentligen inaktiv karboxylsyrametabolit (med aktiviteten 1/4600-del i jämförelse med remifentanil). Kliniska studier på människor tyder på att all farmakologisk aktivitet härrör från modersubstansen. Därför har denna metabolits aktivitet ingen klinisk betydelse. Halveringstiden för denna metabolit hos friska vuxna är 2 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion utsöndras ca 95 % av remifentanil som karboxylsyrametabolit i urinen.

Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

Eliminering

Efter administrering av rekommenderade remifentanildoser är den effektiva biologiska halveringstiden 3-10 minuter.

Genomsnittlig clearance av remifentanil hos unga friska vuxna är 40 ml/min/kg.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos intensivvårdspatienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten öka 250-faldigt från nivån av remifentanil vid steady state. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten inte resulterar i kliniskt relevanta my-opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar.

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

Det finns inga data som talar för att remifentanil extraheras under dialys (renal replacement therapy). 25–30 % av karboxylsyrametaboliten extraheras under hemodialys. Hos patienter med anuri stiger halveringstiden för karboxylsyrametaboliten till 30 timmar.

Nedsatt leverfunktion

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

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

Pediatrika patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Akut toxicitet

Förväntade tecken på μ -opioid toxicitet har observerats i studier på hos icke-ventilerade möss, råttor och hundar efter administration av stora intravenösa engångsbolusdoser av remifentanil. I dessa studier överlevde den mest känslig arten, hanråttan, vid given dos på 5 mg/kg.

Intrakraniella blödningar, hos hundar, orsakade av hypoxi, återgick inom 14 dagar efter avslutad dosering.

Kronisk toxicitet

Bolusdoser av remifentanil administrerat till icke-ventilerade råttor och hundar resulterade i andningsdepression inom alla doseringsgrupper och i reversibla intrakraniella blödningar hos hundar. Efterföljande undersökningar visade att mikrobldningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Vid infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar sågs inga mikrobldningar i hjärnan, eftersom dessa studier utfördes vid doser som inte orsakade allvarlig andningsdepression.

Det kan härledas från prekliniska studier att andningsdepression och associerade tillstånd är de mest troliga orsakerna till potentiellt allvarliga biverkningar hos människor.

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

Reproduktiva toxicitetsstudier

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

Remifentanil har visats minska fertiliteten hos hanrättor vid daglig intravenös injektion under minst 70 dagar i doser på 0,5 mg/kg, vilket är cirka 0,2 gånger en intravenös infusion till människa av en induktionsdos på 1 mikrogram/kg med en underhållsdos på 2 mikrogram/kg uttryckt i mg/m² kroppsytta för ett kirurgiskt ingrepp som varar i 3 timmar **eller** 40 gånger en enstaka bolusdos till människa av 2 mikrogram/kg, uttryckt i mg/m² kroppsytta.

Fertiliteten hos honrättor påverkades inte vid doser upp till 1 mg/kg, vilket är cirka 0,4 gånger en intravenös infusion till människa av en induktionsdos på 1 mikrogram/kg med en underhållsdos på 2 mikrogram/kg uttryckt i mg/m² kroppsytta för ett kirurgiskt ingrepp som varar i 3 timmar **eller** cirka 80 gånger en enstaka bolusdos till människa av 2 mikrogram/kg, uttryckt i mg/m² kroppsytta, då det administrerades under minst 15 dagar före parning.

Inga teratogena effekter har observerats på remifentanildoser upp till 5 mg/kg hos rättor och 0,8 mg/kg hos kaniner. Administrering av remifentanil till råttor under sen dräktighet och laktationsperiod vid doser upp till 5 mg/kg i.v. visade ingen signifikant effekt på överlevnad, utveckling eller reproduktionsförmåga hos F1-generationen.

Genotoxicitet

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

Karcinogenicitet

Långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts med remifentanil.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

Remifentanil hameln får inte blandas med propofol i samma intravenösa lösning. Se avsnitt 6.6 för kompatibilitet vid tillförsel via i.v.-kateter med rinnande flöde.

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

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter rekonstitution/utspädning:

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor per förpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

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

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

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

Ytterligare spädning:

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

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

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

För spädning bör någon av följande lösningar användas:

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

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

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

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

Inga andra spädningsmedel får användas.

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

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

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 39640
2 mg: 39641
5 mg: 39642

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.03.2022

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.04.2022