

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remifentanil B. Braun 1 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil B. Braun 2 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil B. Braun 5 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 1 mg:aa remifentaniilia.
Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 2 mg:aa remifentaniilia.
Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia vastaten 5 mg:aa remifentaniilia.

Yksi ml Remifentanil B. Braun 1 mg/2 mg/5 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi 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.
Valkoinen, melkein valkoinen tai kellertävä, tiivis jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Remifentaniili on tarkoitettu käytettäväksi analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana. Remifentaniili 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 potenttien opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. paineluelvytyksen avulla. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden pito avoinna sekä koneellisen hengityksen käyttö.

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 varmistettava että kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. lisätietoja kohdasta 6.6 sekä taulukot alla, joissa on esimerkkejä painonmukaisista infuusionopeuksista, minkä avulla remifentaniili voidaan titrata potilaan anestesia-atarpeiden 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 tavoitepitoisuusinfuusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiokojetta, johon sisältyy Minton farmakokineettinen malli, jossa on kovariaatit ikään ja rasvattomaan ruumiinpainoon nähden (lean body mass, LBM).

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

Laimentaminen

Remifentaniili voidaan laimentaa edelleen kylmäkuivatun kuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Ks. kohta 6.3 säilytys ja kohta 6.6, jossa mainitaan suositellut laimentimet ja annetaan ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen / laimentamiseen ennen valmisteen antoa.

4.2.1. Yleisanestesia

Remifentaniilin käyttö on sovitettava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

4.2.1.1. Aikuiset

Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten

Taulukko 1. Annostusohjeet aikuisille

| KÄYTTÖAIHE | REMIFENTA- NIILIBOLUS- INJEKTIO (mikrog/kg) | JATKUVA REMIFENTANIILI- INFUUSIO (mikrog/kg/min) | |
|--|---|--|------------|
| | | Aloitus- nopeus | Annosrajat |
| Anestesian induktio | 1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestäväenä boluksena) | 0,5 - 1 | - |
| 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 |

Induktiona annettava remifentaniilibolusinjektio tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

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

Annossuosituksia 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 lyhytkestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana nostaa ylöspäin 25–100 % lisäyksin tai laskea 25–50 % pienennyksin joka 2.–5. minuutti halutun μ -opioidivasteen saavuttamiseksi. Kevyen anestesian yhteydessä lisäbolusinjektioita voidaan antaa joka 2.–5. minuutti.

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

Spontaanisti hengittäville 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.

Remifentaniilia ei saa käyttää analgesia-aineena toimenpiteissä, joissa potilas pysyy tajuissaan tai hänen hengitystään ei tueta toimenpiteen aikana.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

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

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

Lääkkeen annon lopettaminen/jatkaminen 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 maksimitehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

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

Jos remifentaniilin antoa jatketaan toimenpiteen jälkeen, sitä saa käyttää vain, jos hengityksen, sydämen ja verisuoniston toiminnan seuraamiseksi ja tukemiseksi on asianmukaiset välineet, ja vain voimakkaiden opioidien hengitykseen kohdistuvien vaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon erityisen koulutuksen saaneiden henkilöiden tarkassa seurannassa.

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

Ohjeet koneellisesti ventiloiduille tehohoitopotilaille on esitetty kohdassa 4.2.3.

Spontaanisti hengittäville 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 hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloiduilla aikuispotilailla (ks. edellä oleva taulukko 1). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniilin tavoitepitoisuudella 3–8 nanog/ml. Remifentaniili tulee titrata potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen voimakkaasti stimuloivien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita remifentaniilipitoisuus 15 nanog/ml.

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta 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 (mikrog/kg/min) | Remifentaniilipitoisuus veressä (nanog/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 nanog/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. myös Manuaalisesti ohjattu infuusio edellä, kohta Lääkkeen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen).

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

4.2.1.2. Lapsipotilaat (1–12-vuotiaat)

Remifentaniilin samanaikaista käyttöä laskimoanesteettien kanssa anestesian induktiossa ei ole tutkittu tarkemmin, eikä sitä sen vuoksi suositella.

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

Anestesian ylläpito

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

Taulukko 3. Annostusohjeet lapsipotilaille (1–12-vuotiaille)

| SAMANAIKAINEN ANESTESIA-AINE* | REMIFENTANIILIBOLUS-INJEKTIO (mikrog/kg) | JATKUVA REMIFENTANIILI-INFUSIO (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

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.

Lapsipotilaita on seurattava ja annos on titrattava kirurgisen toimenpiteen edellyttämän analgesiasyvyyden mukaisesti.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti. Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. edellä kappale Manuaalisesti ohjattu infuusio, Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten / vaihtoehtoisen 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. Valmiste(id)en 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 pikkulapset (alle 1-vuotiaat)

Remifentaniilista on vähäistä kliinisistä tutkimuskokemusta vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla, ks. kohta 5.1). Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. kohta 5.2). Koska käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi kliinistä tietoa, remifentaniilin antoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentaniilista on vähäistä kliinistä tutkimus kokemusta laskimoanestesiassa pikkulapsilla (ks. kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat kuitenkin riittämättömät annossuositusten antamista varten.

4.2.1.4 Erityispotilasryhmät

Annossuositukset erityispotilasryhmille (iäkkäät 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 ohjattuna infuusiona

Annostusohjeet sydänkirurgiapotilaille, ks. taulukko 4 alla:

Taulukko 4. Annostusohjeet sydänkirurgiaan liittyvässä anestesiassa:

| KÄYTTÖAIHE | REMIFENTA- NIILI- BOLUS- INJEKTIO (mikrog/kg) | JATKUVA REMIFENTANIILI- INFUUSIO (mikrog/kg/min) | |
|--|---|--|---------------------------------|
| | | Aloitus- nopeus | Tyypilliset infuusionopeudet |
| Intubaatio | Ei suositella | 1 | – |
| Anestesian ylläpito: | | | |
| • 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 anestesiaisyvyuden 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 annossuosituksot 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 hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti. Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. edellä kohta Manuaalisesti ohjattu infuusio, 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 loppuajana. 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 nanog/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 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 nanog/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.

4.2.3 Käyttö tehohoidossa

4.2.3.1. Aikuiset

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

Remifentaniilin käyttöä on tutkittu tehohoitopotilailla hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enintään kolmen päivän ajan. Koska tutkimukset eivät ole jatkuneet kolmea päivää pidempään, pidemmän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Sen vuoksi valmisteen käyttöä ei suositella kolmea päivää pidempään.

Remifentaniilin käytöstä TC-infuusiona 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 lisääanalgesia on tarpeen, remifentaniili-infuusion nopeutta voidaan nostaa 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksin. Seuraavassa taulukossa on yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisestä annosvälistä analgesian ja sedaation aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 5. Remifentaniilin annostusohjeet tehohoidossa

| |
|--|
| JATKUVA REMIFENTANIILI-INFUUSIO mikrog/kg/min |
|--|

| (mikrog/kg/h) | |
|----------------|------------------------|
| Aloitusnopeus | Vaihteluväli |
| 0,1–0,15 (6–9) | 0,006–0,74 (0,38–44,6) |

Remifentaniilin bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Remifentaniilin käyttö vähentää muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivisten lääkeaineiden antotarvetta. Oheisessa taulukossa on tyyppisiä sedatiivisten lääkeaineiden aloitusannoksia, jos näitä 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 ventiloituille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia toimenpiteitä

Remifentaniilin infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä, jotta saavutetaan lisäanalgesia ventiloituille 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. 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. Analgesia vaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset, laskimonsisäiset tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse ja joka 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 mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

4.2.3.2 Tehohoidossa olevat lapsipotilaat

Remifentaniilin käyttöä tehohoidossa olevien lapsipotilaiden hoitoon ei voida suositella, koska sen käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole tietoja.

4.2.3.3 Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Edellä mainittuihin suositukseen ei ole tarpeen tehdä muutoksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Hiilihappometaboliitin 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 remifentaniilialoitusannoksen on oltava puolet muille aikuisille suositellusta annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyneitä herkkyyttä remifentaniilin farmakodynaamisille vaikutuksille. Tämä annoksen sovittaminen koskee kaikkia anestesiavaiheita, induktiota, ylläpitoa ja postoperatiivista analgesiaa.

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

Anestesia sydänkirurgiassa

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

Tehohoito

Aloituseräannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. edellä kohta *Tehohoito*).

4.2.4.2 Ylipainoiset potilaat

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infuusiota suositellaan, että ylipainoisten potilaiden remifentaniilialoitusta 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 aliarvioituksi 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 hiilihappometaboliitin puhdistuma on kuitenkin heikentynyt.

4.2.4.4 Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa terveiden aikuisten aloitusannokseen 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 lapsipotilaista ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä tulee ASA-luokan III tai IV potilailla käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5–4 nanog/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) | Infuusiokonsentraatin antonopeus (ml/kg/h) | | | |
|---|--|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | 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)

| Infuusio- nopeus (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)

| Infuusio- nopeus (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)

| Infuusio- nopeus (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 |

4.3 Vasta-aiheet

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

Remifentaniil B. Braun -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä remifentaniilille ja muille fentanyylianalogeille tai valmisteen apuaineille.

Remifentaniilin käyttö yksinään anestesian induktioon on vasta-aiheista.

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 saa antaa vain anestesia-aineiden käyttöön erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan ja hoitamaan potenttien opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. paineluelytyksen avulla. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden pito avoimna sekä koneellisen hengityksen käyttö. Koska tutkimukset koneellisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla eivät jatkuneet kolmea päivää pidempään, pidemmän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Pidempää käyttöä tehohoitopotilaille ei siksi suositella.

Nopea vaikutuksen loppuminen/siirtyminen vaihtoehtoiseen analgesiaan

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta, opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Koska remifentaniili on μ -opioidiagonisti, toleranssin ja hyperalgesian mahdollista kehittymistä on seurattava annon aikana. Sen vuoksi potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan, jotta 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. Remifentanil B. Braun -valmisteen antoa koneellisesti ventiloiduille tehohoitoipotilaille ei suositella pidempään kuin 3 päivää.

Lihaskäykyys – estäminen ja hoito

Lihaskäykyttä saattaa esiintyä suositelluilla annoksilla. Kuten muillakin opioideilla, lihaskäykyden esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi bolusinjektiot tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisina.

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

Hengityksen lamaantuminen – estäminen ja hoito

Kuten kaikkien voimakkaiden opioidien kohdalla, 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. Toisin kuin muiden fentanyylialanalogien, 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 lääkeaineita 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 lihaskäykyttä, jos letkut huuhdotaan i.v.-nesteeellä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla remifentaniili nopeaan i.v.-tippaan tai oman i.v.-letkun kautta, joka poistetaan, kun remifentaniilin anto lopetetaan.

Vastasyntyneet ja imeväisikäiset

Valmisteen käytöstä on vähäistä kokemusta vastasyntyneille/alle 1-vuotiaille pikkulapsille (ks. kohdat 4.2.1.3 ja 5.1).

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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman koliinisteraasit eivät metaboloimise remifentaniilia. Sen vuoksi ei ole odotettavissa, että lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloimise, olisi yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

Kuten muutkin opioidit, remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja i.v.-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien annoksia, riippumatta siitä annetaanko sitä manuaalisesti ohjattuna infuusiona vai TC-infuusiona (ks. kohta 4.2). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilailla saattaa esiintyä enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

Tietoa yhteisvaikutuksista remifentaniilin ja muiden opioidien samanaikaisesta käytöstä anestesian yhteydessä on vähän. Opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

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. Irreversiibelien MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen remifentaniilin käyttämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Remifentanil B. Braun - valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

Synnytys

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta remifentaniilin käyttöä voitaisiin suositella synnytyksen ja keisarileikkauksen aikana. Tiedetään, että remifentaniili läpäisee istukan, ja fentanyylianalokit 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, erittykö remifentaniili rintamaitoon. Koska fentanyylianalokit erittyvät rintamaitoon ja remifentaniiliperäistä ainetta havaittiin rotan maidossa remifentaniilin annon jälkeen, ja imettäviä äitejä on neuvottava keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Remifentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lääkärin tulee päättää, milloin potilas voi jälleen ajaa autoa tai käyttää koneita. 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kaikkien voimakkaiden opioidien tavoin yliannostus todetaan 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 kardiiovaskulaarisia 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-aineena laskimoon opioidiantagonistia, esim. naloksonia, hengityslamauksen ja lihasjäykkyyden tukemisen lisäksi. Remifentaniilin yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pidempään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit

ATC-koodi: N01A H06

Remifentaniili on selektiivinen μ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Remifentaniilin μ -opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisilla antagonisteilla, esim. naloksonilla. Potilaille ja terveille vapaaehtoisille tehdyt histamiinimääritykset eivät ole osoittaneet histamiinipitoisuuden suurenemista, kun remifentaniilia on annettu bolusannoksina enintään 30 mikrog/kg.

Vastasyntyneet/pikkulapset (alle 1-vuotiaat):

Satunnaistetussa (suhteessa 2:1, remifentaniili:halotaani), avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 60 pikkulasta ja korkeintaan 8 viikon ikäistä vastasyntynyttä (keskiarvo 5,5 viikkoa) pyloromyotomialeikkauspotilasta, joiden ASA-luokitus oli I-II, remifentaniilin tehoa ja turvallisuutta (lähtöannos 0,4 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona, tarvittaessa täydentäviä annoksia tai infuusionopeusmuutoksia) verrattiin halotaaniin (halotaania 0,4 % ,tarvittaessa täydentäviä annoksia). Anestesian ylläpito saavutettiin antamalla lisäksi 70 % dityppioksidia (N_2O) ja 30 % happea. Toipumisajat olivat parempia remifentaniiliryhmissä verrattuna halotaaniryhmiin (ei tilastollisesti merkitsevää eroa).

Lastenkirurgiassa 6kk–16 vuotiailla lapsilla verrattiin remifentaniilialaskimoanestesiassa (TIVA) inhalaatioanestesiaan kolmessa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa. Tulokset on esitetty oheisessa taulukossa.

| Kirurginen toimenpide | Ikä (v), (n) | Tutkimusasetelma (ylläpito) | Ekstubaatio (min) (keskiarvo (SD)) |
|--|--------------|---|---|
| Alavatsa/virtsaelin-kirurgia | 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_2O -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_2O -sekoitus | Vastaavanlaiset ekstubaatioajat (perustuen vähäiseen kokemukseen) |

Alavatsa/virtsatieelinkirurgiatutkimuksessa 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

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, tehokas biologinen puoliintumisaika on 3–10 minuuttia. Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg, keskeinen jakautumistilavuus on 100 ml/kg ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 350 ml/kg.

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

Remifentaniili sitoutuu noin 70-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Metabolia

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 koliniesteraasin substraatti.

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 navassa oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä. Remifentaniiliin liittyvää ainesta erittyy rottien nisämaitoon.

Anestesia sydänkirurgiassa

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

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.

Hiilihappometaboliitin puhdistuma pienenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Kohtalaista/vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla hiilihappometaboliitin pitoisuuden odotetaan suurenevan noin 100-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 25–35 % poistuu elimistöstä hemodialyysin aikana. Anuuristen potilaiden hiilihappometaboliitin 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.

Lapsipotilaat

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. Hiilihappometaboliitin farmakokinetiikka 2–17-vuotiailla lapsipotilailla on samankaltainen kuin aikuisilla, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Remifentaniili, kuten muutkin opioidiagonistit, aiheutti aktiopotentiaalin keston pidentymisen koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä. Vaikutusta ei ollut pitoisuudella 0,1 mikromol (38 nanog/ml). Vaikutukset todettiin pitoisuudella 1 mikromol (377 nanog/ml) ja ne olivat tilastollisesti merkitsevät pitoisuudella 10 mikromol (3770 nanog/ml). Nämä pitoisuudet ovat 12- ja 119-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin vapaisiin pitoisuuksiin nähden (tai 3- ja 36-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin pitoisuuksiin nähden kokoveressä) käytettäessä suurinta suositeltua terapeutista annosta.

Akuutti toksisuus

Hiiressä, 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 rotilla ja koirilla, 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 kytkemättömillä 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 ja koska laimentuminen on nopeampaa ja koska Remifentaniil B. Braun -valmisteen glysiinipitoisuus on pieni, tällä havainnolla ei ole kliinistä merkitystä Remifentaniil B. Braun -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 erittyy rottien nisämaitoon.

Remifentaniilin on osoitettu heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin laskimoon vähintään 70 vuorokauden ajan annoksina 0,5 mg/kg tai noin 250 kertaa ihmisen enimmäisbolusannokseksi (2 mikrog/kg) suositeltuina määrinä. Remifentaniililla ei ollut vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen annoksiin 1 mg/kg saakka, kun annokset annettiin vähintään 15 päivää ennen parittelua. Teratogeenisiä 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Remifentanil B. Braun -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Valmistetta ei saa sekoittaa Ringerin laktaattiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen + glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektionesteeseen. Remifentanil B. Braun -valmistetta ei saa sekoittaa propofolin kanssa samaan laskimoon annettavaan liuosseokseen. Yhteensopivuus sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan annettuna, ks. kohta 6.6.

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

Remifentanil B. Braun -valmistetta ei saa sekoittaa hoitoon liittyvien muiden aineiden kanssa ennen potilaalle antamista.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 vuotta

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 vuotta

Remifentanil B. Braun 5 mg: 2 vuotta

Käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen jälkeen:

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole valmistettu käyttövalmiiksi valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Remifentanil B. Braun 1 mg: 4 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylidikuminen tulppa ja suojakorkki

Remifentanil B. Braun 2 mg: 6 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylidikuminen tulppa ja suojakorkki

Remifentanil B. Braun 5 mg: 10 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylidikuminen tulppa ja suojakorkki

Pakkauskoot: Pakkauksessa on 5 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen:

Remifentanil B. Braun 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 laimentimista | Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitoisuus |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| Remifentanil B. Braun 1 mg | 1 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil B. Braun 2 mg | 2 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil B. Braun 5 mg | 5 ml | 1 mg/ml |

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

Edelleen laimentaminen:

Remifentanil B. Braun 1 mg/ 2 mg/ 5 mg -valmiste voidaan käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen laimentaa edelleen (ks. kohta 6.3. käyttövalmiiksi saatetun/laimennetun valmisteen kestoaija ja suositellut laimentimet alla).

Manuaalisesti ohjatussa infuusiassa tämä valmiste voidaan laimentaa pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (50 mikrog/ml on suositeltu laimennus aikuisille ja 20–25 mikrog/ml vähintään 1-vuotiaille lapsipotilaille).

Remifentanil B. Braun -valmisteen suositeltu laimennussuhde TC-infusion yhteydessä on 20–50 mikrog/ml.

Laimennus riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan odotetusta tarpeesta.

Laimennukseen tulisi käyttää jotakin seuraavista infuusioliuoksista:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneste, liuos

Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneste, liuos + natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos

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

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

Ringerin laktaattiliuos

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

Remifentanil B. Braun -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 remifentanyyli-infuusio on mieluiten sekoitettava käyttövalmiiksi annon yhteydessä (ks. kohta 6.3).

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen

Saksa

Puh: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 28410

2 mg: 28411

5 mg: 28412

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.7.2010

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 2.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

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

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

Spädning

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

4.2.1 Allmänanestesi

Administrering av remifentanil ska anpassas individuellt baserat på patientsvar.

4.2.1.1 Vuxna

Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)

Tabell 1: Doseringsanvisningar för vuxna:

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

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

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

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

Induktion av anestesi

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

Underhållsdosering hos ventilerade patienter

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

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

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

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

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

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

Samtidig medicinering

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

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

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden

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

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

Om administrationen av remifentanil fortsätter efter ingreppet ska det administreras endast i förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner finns tillgänglig under noggrann övervakning av personal som är väl

förtrogen med identifiering och behandling av potenta opioiders respiratoriska effekter. Utöver det rekommenderas att patienterna noggrant övervakas postoperativt för smärta, hypotoni och bradykardi.

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

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

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

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

Induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade patienter

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

Remifentanil ska titreras efter patientens individuella behov.

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

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

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

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

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

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

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

När TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen minskas vid slutet av det kirurgiska ingreppet kommer spontanandningen sannolikt att återupptas vid beräknade remifentanilkoncentrationer på

1-2 nanog/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika upprättas före det kirurgiska ingreppet avslutas (se även ”Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden” i avsnittet ovan för ”Administrering med manuellt kontrollerad infusion”).

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

4.2.1.2 Barn (1 -12 års ålder)

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

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

Underhåll av anestesi

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig medicinering

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

Riktlinjer för patientvården under den omedelbara postoperativa perioden

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil

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

4.2.1.3 Nyfödda och småbarn (under 1 års ålder)

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

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

4.2.1.4 Speciella patientgrupper

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

4.2.2 Anestesi vid hjärtkirurgi

Administrering med manuellt kontrollerad infusion

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

Tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi

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

Induktion av anestesi

Efter administrering av hypnotika för att uppnå medvetslöshet, ska remifentanil ges med en initial infusionshastighet på 1 mikrog/kg/min. Användning av remifentanil bolusinjektioner rekommenderas ej

vid induktion på patienter som genomgår hjärtoperation. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad infusion.

Underhållsdosering

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

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

Samtidig medicinering

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

Riktlinjer för postoperativ patientvård

Fortsättande av remifentanil postoperativt för att uppnå smärtlindring före extubering

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

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättandet av remifentanil

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

Riktlinjer för utsättande av remifentanil

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

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

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

Induktion och underhåll av anestesi

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

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

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

Riktlinjer för utsättande/fortsättande under den omedelbara postoperativa perioden:

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

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

4.2.3 Användning vid intensivvård

4.2.3.1 Vuxna

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

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

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

Åt vuxna rekommenderas initialt en infusionshastighet av remifentanil på 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/timme) till 0,15 mikrog/kg/min (9 mikrog/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/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 mikrog/kg/min (12 mikrog/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 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/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 mikrog/kg/min (mikrog/kg/h) | |
|---|----------------------------|
| Starthastighet | Intervall |
| 0,1 (6) - 0,15 (9) | 0,006 (0,38) - 0,74 (44,6) |

Bolusdoser av remifentanil rekommenderas inte inom intensivvården.

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

Tabell 6: Rekommenderad inledningsdos för sedativa läkemedel, vid behov

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

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

Tilläggs smärtlindring för ventilerade patienter som genomgår retande behandlingsåtgärder

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

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättandet av remifentanil

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

Riktlinjer för extubering och utsättande av remifentanil

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

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

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

4.2.3.2 Barnpatienter i intensivvård

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

4.2.3.3 Intensivvård av patienter med nedsatt njurfunktion

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

4.2.4 Speciella patientgrupper

4.2.4.1 Äldre (över 65 år)

Allmänanestesi

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

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

Minskning av startdosen krävs inte (se avsnitt 4.2.2).

Intensivvård

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

4.2.4.2 Obesa patienter

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

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

4.2.4.3 Patienter med nedsatt njurfunktion

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

4.2.4.4 Patienter med nedsatt leverfunktion

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

4.2.4.5 Patienter med neurokirurgi

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

4.2.4.6 ASA III/IV patienter

Allmänanestesi

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

Eftersom tillräckliga data saknas kan dosrekommendationer för barn inte ges.

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

Initial dosreduktion behövs ej (se avsnitt 4.2.2).

4.2.5 Riktlinjer för infusionshastigheter för remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion

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

| Läkemedels- tillförselshastighet (mikrog/kg/min) | Infusionshastighet (ml/kg/tim) för lösning med följande koncentrationer | | | |
|--|--|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | 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 | Rekommenderas ej. |
| 0,025 | 0,075 | 0,06 | 0,03 | Rekommenderas ej. |
| 0,05 | 0,15 | 0,12 | 0,06 | 0,012 |
| 0,075 | 0,23 | 0,18 | 0,09 | 0,018 |
| 0,1 | 0,3 | 0,24 | 0,12 | 0,024 |
| 0,15 | 0,45 | 0,36 | 0,18 | 0,036 |
| 0,2 | 0,6 | 0,48 | 0,24 | 0,048 |
| 0,25 | 0,75 | 0,6 | 0,3 | 0,06 |
| 0,5 | 1,5 | 1,2 | 0,6 | 0,12 |
| 0,75 | 2,25 | 1,8 | 0,9 | 0,18 |
| 1,0 | 3,0 | 2,4 | 1,2 | 0,24 |
| 1,25 | 3,75 | 3,0 | 1,5 | 0,3 |
| 1,5 | 4,5 | 3,6 | 1,8 | 0,36 |
| 1,75 | 5,25 | 4,2 | 2,1 | 0,42 |
| 2,0 | 6,0 | 4,8 | 2,4 | 0,48 |

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

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

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

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

Tabell 10: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanyl 50 mikrog/ml lösning

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

Tabell 11: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanyl 250 mikrog/ml lösning

| Infusionshastighet (mikrog/kg/min) | Patientvikt (kg) | | | | | | | | |
|---------------------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | |
| 0,1 | 0,72 | 0,96 | 1,20 | 1,44 | 1,68 | 1,92 | 2,16 | 2,40 | |
| 0,15 | 1,08 | 1,44 | 1,80 | 2,16 | 2,52 | 2,88 | 3,24 | 3,60 | |
| 0,2 | 1,44 | 1,92 | 2,40 | 2,88 | 3,36 | 3,84 | 4,32 | 4,80 | |
| 0,25 | 1,80 | 2,40 | 3,00 | 3,60 | 4,20 | 4,80 | 5,40 | 6,00 | |

| | | | | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0,5 | 3,60 | 4,80 | 6,00 | 7,20 | 8,40 | 9,60 | 10,80 | 12,00 |
| 0,75 | 5,40 | 7,20 | 9,00 | 10,80 | 12,60 | 14,40 | 16,20 | 18,00 |
| 1,0 | 7,20 | 9,60 | 12,00 | 14,40 | 16,80 | 19,20 | 21,60 | 24,00 |
| 1,25 | 9,00 | 12,00 | 15,00 | 18,00 | 21,00 | 24,00 | 27,00 | 30,00 |
| 1,5 | 10,80 | 14,40 | 18,00 | 21,60 | 25,20 | 28,80 | 32,40 | 36,00 |
| 1,75 | 12,60 | 16,80 | 21,00 | 25,20 | 29,40 | 33,60 | 37,80 | 42,00 |
| 2,0 | 14,40 | 19,20 | 24,00 | 28,80 | 33,60 | 38,40 | 43,20 | 48,00 |

4.3 Kontraindikationer

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

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

Remifentanil är kontraindicerat som enda anestesimedel vid induktion av anestesi.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Snabbt avklingande effekt/Övergång till alternativ smärtlindring

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan patienterna snabbt återkomma från anestesi och någon kvardröjande smärtlindrande effekt är inte att förvänta 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Under administreringen av remifentanil som en μ -opioid agonist bör en möjlig utveckling av tolerans och hyperalgesi beaktas. För att förhindra hyperalgesi och associerade hemodynamiska förändringar bör därför patienterna i tillräckligt god tid före utsättande av remifentanil ges alternativa smärtstillande och lugnande medel så att medicinernas terapeutiska effekt hinner uppnås.

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

Utsättande av behandling och abstinenssyndrom

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

Muskelrigiditet – prevention och behandling

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

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

Andningsdepression - preventiva åtgärder och behandling

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

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

Kardiovaskulära effekter

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

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

Oavsiktlig tillförelse

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

Nyfödda/spädbarn

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

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende),

hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Förlossning

Tillräckliga data saknas för att rekommendera användning av remifentanil vid förlossning och kejsarsnitt, eftersom det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Följande frekvenser har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

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

Förekomstfrekvensen är angiven inom varje enskilt organsystem nedan:

Immunsystemet

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

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: läkemedelsberoende, abstinenssyndrom

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: skeletal muskelrigiditet
Sällsynta: sedering (under återhämtning efter allmän anesthesi)
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, kräkning
Mindre vanliga: förstoppning

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: postoperativa frossbrytningar
Mindre vanliga: postoperativ värk

Ingen känd frekvens:

toleransutveckling

Utsättning av behandlingen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika

ATC-kod: N01AH06

Remifentanil är en selektiv μ -opioidagonist med snabbt tillslag och mycket kort effektduration. Den μ -opioida effekten av remifentanil motverkas av antagonisterna till narkotiska medel såsom naloxon. Histaminbestämningar hos patienter och friska försökspersoner har inte visat några förhöjda histaminnivåer efter administrering av remifentanilbolusdoser upp till 30 mikrog/kg kroppsvikt.

Nyfödda/spädbarn (< 1 år):

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentanil:halotan), öppen, parallell, multicenterstudie på 60 spädbarn och nyfödda \leq 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 mikrog/kg/min i initial kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (givet som 0,4 % med ökning efter behov). Underhåll av anestesi erhöles genom tilläggsadministrering av 70 % dikväveoxid (N₂O) samt 30 % syrgas. Uppvakningstiderna var bättre i remifentanilgrupperna relativt till halotangrupperna (inte signifikant).

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Metabolism

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

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

Passage genom placenta och till mjölk

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

Anestesi vid hjärtkirurgi

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Barnpatienter

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

Äldre

Clearance för remifentanil är något lägre (ca 25 %) hos äldre patienter (över 65 års ålder) jämfört med yngre patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten ökar med stigande ålder. Hos äldre är EC_{50} för bildande av delta-vågor vid elektroencefalogram (EEG) 50 % lägre än hos yngre patienter. Därför ska

den initiala dosen reduceras med 50 % till äldre patienter och sedan noggrant titreras efter patientens individuella behov.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Akut toxicitet

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

Kronisk toxicitet

Bolusdoser av remifentanil administrerat till icke-ventilerade råttor och hundar resulterade i andningsdepression inom alla doseringsgrupper och i reversibla intrakraniella blödningar hos hundar. Efterföljande undersökningar visade att mikroblödningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Vid infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar sågs inga mikroblödningar, eftersom dessa studier utfördes vid doser som inte orsakade allvarlig andningsdepression. Det kan härledas från prekliniska studier att andningsdepression och associerade tillstånd är de mest troliga orsakerna till potentiellt allvarliga biverkningar hos människor. Intratekal administrering till hund av enbart en glycinformulering (dvs. utan remifentanil) orsakade agitation, smärta, dysfunktion av bakbenen och koordinationsstörningar. Dessa sekundära effekter anses beror på hjälpämnet glycin. På grund av bättre blodbuffrande egenskaper, snabb utspädning och låg glycin koncentration i Remifentanil B. Braun-sammansättningen har dessa resultat inte någon klinisk relevans för intravenös administrering av Remifentanil B. Braun.

Reproduktiva toxicitetsstudier

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

Remifentanil har visats minska fertiliteten hos hanråttor vid daglig intravenös injektion under minst 70 dagar i doser på 0,5 mg/kg, eller ca 250 gånger den maximala rekommenderade bolusdosen för människor på 2 mikrog/kg. Fertiliteten hos honråttor påverkades inte vid doser upp till 1 mg/kg då det administrerades under minst 15 dagar före parning. Inga teratogena effekter har observerats på remifentanildoser upp till 5 mg/kg hos råttor och 0,8 mg/kg hos kaniner. Administrering av remifentanil till 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

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

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

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

6.3 Hållbarhet

I försäljningsförpackningen:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 år

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 år

Remifentanil B. Braun 5 mg: 2 år

Efter rekonstitution/utspädning:

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Förpackningsstorlekar: 5 injektionsflaskor per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

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

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

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

Fortsatt utspädning:

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

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

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

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

För spädning bör någon av injektionsvätskorna som anges nedan användas:

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

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

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

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

Inga andra lösningar får användas.

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Postadress:

34209 Melsungen
Tyskland
Tel: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 28410
2 mg: 28411
5 mg: 28412

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 2.7.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 2.9.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.05.2022