

1. LEGEMIDLETS NAVN

Remifentanil hameln 1 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Remifentanil hameln 2 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Remifentanil hameln 5 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Remifentanil hameln 1 mg

Et hetteglass inneholder remifentanilhydroklorid tilsvarende 1 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 2 mg

Et hetteglass inneholder remifentanilhydroklorid tilsvarende 2 mg remifentanil.

Remifentanil hameln 5 mg

Et hetteglass inneholder remifentanilhydroklorid tilsvarende 5 mg remifentanil.

Hver ml av oppløsning til injeksjon/infusjon inneholder 1 mg remifentanil når rekonstituert som instruert.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
(Pulver til konsentrat).

Hvitt til off-white eller gult, kompakt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Remifentanil hameln er indisert som analgetikum ved innledning og/eller vedlikehold av generell anestesi.

Remifentanil hameln er indisert til å frembringe analgesi hos mekanisk ventilerte pasienter fra 18 år og oppover i intensiv pleie.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Remifentanil skal bare brukes i de tilfeller man har mulighet for monitorering og støtte av respirasjon og kardiovaskulær funksjon. Må bare brukes av personell som er opplært i bruk av anestesimidler, og som kan tolke og håndtere kjente bivirkninger i forbindelse med potente opioider, inkludert gjenopplivning ved respiratorisk- eller hjertestans. Bruk av remifentanil krever at man er opplært i etablering og opprettholdelse av frie luftveier og utføring av kunstig ventilering.

Dosering

4.2.1 Generell anestesi

Administrasjon av remifentanil må individualiseres på bakgrunn av pasientens respons.

4.2.1.1 Voksne

Administrasjon ved manuelt kontrollert infusjon

Tabell 1: Doseringsanbefaling for voksne

	Remifentanil bolus injeksjon (µg/kg)	Kontinuerlig remifentanil infusjon (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vedlikeholds- hastighet (Range)
	Innledning av anestesi		
	1 (gitt over 30 sekunder eller mer)	0,5 – 1	–
Tilleggsanestetikum	Vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter		
• Nitrogenoksid (66 %)	0,5 – 1	0,4	0,1 – 2
• Isofluran (startdose 0,5 MAC)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2
• Propofol (startdose 100 µg/kg/minutt)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2

Remifentanil bolusinjeksjon ved innledning skal administreres over en tidsperiode på minst 30 sekunder.

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling, reduserer remifentanil dosen hypnotika, som kreves for vedlikehold av anestesi, betydelig. For å unngå økt hemodynamiske effekt av remifentanil (hypotensjon og bradykardi) bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt ovenfor.

Det finnes ingen andre tilgjengelige data for samtidig bruk av remifentanil og øvrige hypnotika enn de som er nevnt ovenfor i tabellen.

Innledning av anestesi

Remifentanil bør administreres sammen med en standard dose av et hypnotikum, f.eks. propofol, tiopental eller isofluran, for innledning av anestesi. Administrering av remifentanil etter et hypnotikum reduserer insidensen av muskelrigiditet. Remifentanil kan administreres med en infusjonshastighet på 0,5-1 µg/kg/minutt, med eller uten en initial bolusinjeksjon på 1 µg/kg, administrert over minimum 30 sekunder. Dersom endotrakeal intubasjon først skal foretas mer enn 8-10 minutter etter infusjonsstart, er bolusinjeksjon av remifentanil ikke nødvendig.

Vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter

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

Anestesi hos anestesipasienter som puster selv og har sikrede luftveier (f.eks. anestesi med larynksmaske)

I forbindelse med anestesi utført hos pasienter som puster selv og har sikrede luftveier kan respirasjonsdepresjon lett forekomme. Derfor må man være oppmerksom på respirasjonseffekt kombinert med muskelrigiditet. Dosen skal justeres nøye til pasientens behov og det kan være behov for assistert ventilasjon. Remifentanil skal bare brukes i de tilfeller man har mulighet for monitorering av pasienten. Det er viktig å ha fullt utstyr til å håndtere alle grader av respirasjonsdepresjon (utstyr til intubasjon må være tilgjengelig) og/eller muskelrigiditet (for mer informasjon, se pkt. 4.4).

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

Bolusinjeksjoner anbefales ikke til anestesi-pasienter som puster selv.

Samtidig medisiner

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

Retningslinjer for seponering i umiddelbar postoperativ fase

Effekten av remifentanil opphører svært raskt, og det vil derfor ikke være noen gjenværende opioid effekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Dersom postoperative smerter er forventet må analgetika administreres i tilstrekkelig tid før remifentanilinfusjonen skrues av. Det må beregnes god nok tid til at terapeutisk effekt nås for analgetika med lengre virketid. Valg av analgetikum avhenger av det kirurgiske inngrepet som er gjennomført og nivået av postoperativ overvåkning.

Hvis det langtidsvirkende analgetikum ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt før slutten av operasjon, kan det være nødvendig med å fortsette med administrasjonen av remifentanil til å vedlikeholde analgesi i umiddelbar postoperativ fase, inntil et analgetikum med lengre virketid har oppnådd maksimum effekt.

Det anbefales at pasienter overvåkes nøye etter operasjonen for smerter, hypotensjon og bradykardi.

For ytterligere informasjon om administrasjon hos mekanisk ventilerte pasienter i intensive pleie, se pkt. 4.2.3.

Hos pasienter som puster selv, kan infusjonen av remifentanil reduseres til 0,1 µg/kg/minutt. For å balansere mellom tilstrekkelig analgetisk effekt og respirasjonsfrekvens kan infusjonshastigheten deretter økes eller reduseres med inntil 0,025 µg/kg/minutt hvert 5. minutt.

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

Administrasjon ved Target Controlled Infusion (TCI)

Innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter

Remifentanil TCI skal brukes sammen med et hypnotikum, gitt intravenøst eller som inhalasjonsmiddel, under innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte, voksne pasienter (se tabell 1 ovenfor for manuelt kontrollert infusjon). Sammen med disse legemidlene vil adekvat analgesi for induksjon av anestesi og kirurgi oppnås med konsentrasjoner av remifentanil i blodet fra 3 til 8 ng/ml. Remifentanil skal titreres til individuell respons. Ved spesielt stimulerende kirurgi kan konsentrasjoner av remifentanil i blodet på opptil 15 ng/ml være påkrevd.

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling, reduserer remifentanil dosen hypnotika, som kreves for vedlikehold av anestesi, betydelig. For å unngå økt hemodynamiske effekt av remifentanil (hypotensjon og bradykardi) bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt ovenfor (se tabell 1 ovenfor for manuelt kontrollert infusjon).

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

Tabell 2: Remifentanilkonsentrasjoner i blod (ng/ml) estimert ved bruk av Minto (1997) farmakokinetisk modell for en 40 år gammel mannlig pasient på 70 kg og 170 cm, ved manuelt kontrollert infusjon av remifentanil ved ulike hastigheter (µg/kg/minutt) ved steady state

Remifentanil infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Remifentanil konsentrasjon i blod (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Da det ikke finnes tilstrekkelige data, er administrasjon av remifentanil ved TCI til spontan ventilasjon anestesi, ikke anbefalt.

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

Når TCI-infusjonen avsluttes eller konsentrasjonen av remifentanil i blodet, vil spontan respirasjon mest sannsynlig gjenopptas ved beregnede remifentanilkonsentrasjoner på 1-2 ng/ml. Som ved manuelt kontrollert infusjon skal postoperativ analgesi med langtidsvirkende analgetika etableres før avslutning av infusjonen (se også *Retningslinjer for å skru av/opporettholde infusjonen i umiddelbar postoperativ fase* i avsnittet *Administrasjon ved manuelt kontrollert infusjon* ovenfor).

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

4.2.1.2 Pediatriske pasienter (1-12 år)

Selv om noen studier har pekt på en mulig samtidig bruk av remifentanil og et intravenøst anestesimiddel, f.eks. propofol, antas tilgjengelige data å ikke være tilstrekkelig nok til å gi doseanbefalinger.

Bruk av remifentanil TCI har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter, og administrasjon av remifentanil ved hjelp av TCI er derfor ikke anbefalt til disse.

Vedlikehold av anestesi

Følgende doser av remifentanil (se tabell 3) anbefales til vedlikehold av anestesi:

Tabell 3: Doseringsanbefaling hos pediatriske pasienter (1-12 år)

Tilleggsanestetikum*	Remifentanil bolusinjeksjon (µg/kg)	Kontinuerlig remifentanil infusjon (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vedlikeholdshastighet
Halotan** (startdose 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 1,3
Sevofluran (startdose 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 0,9
Isofluran (startdose 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 – 0,9

* gitt sammen med nitrogenoksid/oksygen i forholdet 2:1

** der det er markedsført

Bolusinjeksjon **gis over minimum 30 sekunder**. Dersom bolusdose ikke benyttes samtidig, skal kirurgiske inngrep ikke påbegynnes før minst 5 minutter etter start av remifentanilinfusjon. Infusjonshastigheten skal normalt være mellom 0,4 og 3 µg/kg/minutt når nitrogenoksid (70 %) brukes sammen med remifentanil til å vedlikeholde anestesi. Selv om det ikke er studert, antyder data for voksne at 0,4 µg/kg/minutt er passende starthastighet.

Barn skal monitoreres og dosen titreres til ønsket analgetisk dybde for den aktuelle operasjonen.

Samtidig medisinerings

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling, reduserer remifentanil dosen hypnotika, som kreves for vedlikehold av anestesi, betydelig. For å unngå for dyp anestesi (hypotensjon og bradykardi) bør isofluran, halotan og sevofluran derfor doseres etter anbefalingene i tabellen ovenfor.

Det foreligger ikke dokumentasjon for doseanbefaling ved samtidig bruk av remifentanil og andre hypnotika. Ved samtidig bruk av benzodiazepiner og relaterte legemidler bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes (se ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5).

Retningslinjer for behandling av pasienter i umiddelbar postoperativ fase /

Oppstart av alternativ analgetisk behandling før remifentanilinfusjonen skrus av

Effekten av remifentanil opphører raskt. 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av, vil det ikke være noen gjenværende effekt. Hos pasienter hvor postoperative smerter forventes, bør behandling med egnede analgetika startes før infusjonen skrus av. Det må beregnes god nok tid til at terapeutisk effekt nås for analgetika med lengre virketid. Valg av medikament(er), dose og tidspunkt for dosering bør være planlagt på forhånd, og tilpasset pasientens kirurgiske prosedyre og forventede behov (se pkt. 4.4).

4.2.1.3 Nyfødte og spedbarn (under 1 år)

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med bruk av remifentanil hos nyfødte og spedbarn (under 1 år, se pkt. 5.1). Den farmakokinetiske profilen til remifentanil hos nyfødte og spedbarn (under 1 år) er sammenlignbar med profilen hos voksne etter at det er gjort korreksjoner for forskjell i kroppsvekt (se pkt. 5.2). Administrering av remifentanil anbefales imidlertid ikke til denne aldersgruppen.

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

4.2.1.4 Spesielle pasientgrupper

For anbefalte doser til spesielle pasientgrupper (eldre og overvektige pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon og leverfunksjon, pasienter som gjennomgår nevrokirurgi og ASA III/IV pasienter), se pkt. 4.2.4.

4.2.2 Anestesi ved hjertekirurgi

Administrasjon ved manuelt kontrollert infusjon

For anbefalte doser til pasienter som gjennomgår hjertekirurgi, se tabell 4 nedenfor:

Tabell 4: Doseringsanbefaling for anestesi ved hjertekirurgi

Indikasjon	Remifentanil bolusinjeksjon (µg/kg)	Kontinuerlig remifentanil infusjon (µg/kg/minutt)	
		Starthastighet	Vanlig infusjonshastighet
Innledning av anestesi	Ikke anbefalt	1	-
Vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter			
• Isofluran (startdose 0,4 MAC)	0,5 – 1	1	0,003 – 4
• Propofol (startdose 50 µg/kg/minutt)	0,5 – 1	1	0,01 – 4,3
Opprettholdelse av postoperativ analgesi før ekstubering	Ikke anbefalt	1	0 – 1

Innledningsfase av anestesi

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

Vedlikeholdsphase av anestesi

Etter endotrakeal intubasjon skal infusjonshastigheten av remifentanil titreres etter pasientens behov. Ekstra bolusdoser kan også gis ved behov. Høyrisiko hjertepasienter, f.eks. pasienter som gjennomgår hjerteklaffoperasjon eller pasienter med dårlig ventrikulær funksjon, skal gis bolusdoser på maksimalt 0,5 µg/kg.

Disse doseanbefalingene gjelder også ved hypotermisk kardiopulmonær bypass (se pkt. 5.2).

Samtidig medisinerings

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling, reduserer remifentanil dosen hypnotika, som kreves for vedlikehold av anestesi, betydelig. For å unngå dyp anestesi (hypotensjon og bradykardi) bør derfor isofluran og propofol doseres etter anbefalingene i tabellen.

Det foreligger ikke dokumentasjon for doseanbefaling ved samtidig bruk av remifentanil og andre hypnotika (se ovenfor: *Administrasjon ved manuelt kontrollert infusjon*, *Samtidig medisinerings*).

Retningslinjer for oppfølging av postoperative pasienter

Opprettholdelse av postoperativ analgesi med remifentanil som analgetikum før ekstubering

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

Oppstart av alternative analgetika før remifentanilinfusjon skrus av

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

Retningslinjer for å skru av remifentanilinfusjon

Fordi effekten av remifentanil avtar raskt, er det sett hypertensjon, skjelving og smerter hos hjertepasienter umiddelbart etter at remifentanilinfusjonen er skrudd av (se pkt. 4.8). For å minske risiko for disse bivirkningene må pasienten få alternative analgetika (som beskrevet ovenfor) i tilstrekkelig tid i forveien. Infusjonshastigheten skal reduseres med 25 % av gangen inntil infusjonen er avsluttet. Intervallene mellom reduksjonene skal være minst 10 minutter. Ved kobling fra respirator må ikke remifentanilinfusjonen økes, men kun trappes ned, samtidig med at alternative analgetika legges til ved behov. Hemodynamiske endringer, som hypertensjon og takykardi, skal behandles med andre egnede legemidler.

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

Administrasjon ved Target Controlled Infusion (TCI)

Innledning og vedlikehold av anestesi

Remifentanil TCI skal brukes sammen med et hypnotikum, gitt intravenøst eller som inhalasjonsmiddel, under innledning og vedlikehold av anestesi hos ventilerte, voksne pasienter (se tabell 4: *Doseringsanbefaling for anestesi ved hjertekirurgi i pkt. 4.2.2*). Sammen med disse legemidlene vil adekvat analgesi for hjertekirurgi normalt oppnås ved de høyeste konsentrasjoner av

remifentanil i blod som brukes ved generell kirurgi. Etter titrering av remifentanil til den individuelle pasient har så høye konsentrasjoner i blodet som 20 ng/ml blitt brukt i kliniske studier.

Ved bruk av ovennevnte doseringsanbefaling, reduserer remifentanil dosen hypnotika, som kreves for vedlikehold av anestesi, betydelig. For å unngå for dyp anestesi (hypotensjon og bradykardi) bør derfor isofluran og propofol administreres som anbefalt ovenfor (se tabell 4: *Doseringsanbefaling for anestesi ved hjertekirurgi*). For informasjon om bkonsentrasjoner av remifentanil i blod som oppnås ved manuelt kontrollert infusjon, se tabell 2: *Remifentanilkonsentrasjoner i blod (ng/ml) estimert ved bruk av Minto (1997) farmakokinetisk modell* i pkt. 4.2.1.1.

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

Når TCI-infusjonen avsluttes eller konsentrasjonen av remifentanil i blodet reduseres, vil spontan respirasjon mest sannsynlig gjenopptas ved beregnede remifentanilkonsentrasjoner på 1-2 ng/ml. Som ved manuelt kontrollert infusjon skal postoperativ analgesi med langtidsvirkende analgetika etableres før avslutning av infusjonen. (Se *Retningslinjer for å skru av infusjonen i umiddelbar postoperativ fase* i pkt. 4.2.1.1).

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

Pediatrisk populasjon (1-12 år)

Selv om det finnes noen eksempler på bruk av remifentanil hos barn ved hjertekirurgi, finnes det ikke tilstrekkelige data til å anbefale bruk til barn.

4.2.3 Bruk i intensiv pleie

4.2.3.1 Voksne

Remifentanil kan brukes for å frembringe analgesi hos pasienter i intensiv pleie som er avhengige av kunstig åndedrett. Hvis det kreves, skal tilleggssedativa brukes.

Remifentanil har blitt tilstrekkelig studert i kontrollerte kliniske studier hos pasienter i intensiv pleie i opptil 3 dager. Ettersom det kun finnes sporadisk data om behandling utover 3 dager, har sikkerhet og effekt ikke blitt fastslått for mer langvarig behandling. Derfor anbefales ikke behandling utover 3 dager.

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

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

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

Tabell 5: Doseringsanbefaling for bruk av remifentanil i intensiv pleie

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

Bolusdoser med remifentanil anbefales ikke i intensiv pleie.

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

Tabell 6: Anbefalte startdoser for sedativa, hvis det kreves

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

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

Tilleggsanalgesi for kunstig ventilerte pasienter som gjennomgår smertefulle prosedyrer

Infusjonshastigheten til remifentanil kan økes ved behov for økt analgesi i forbindelse med f.eks. endotrakeal sugning, sårskift, fysioterapi eller andre smertefulle/stimulerende prosedyrer. Det anbefales at en infusjonshastighet for remifentanil på minst 0,1 µg/kg/minutt (6 µg/kg/time) vedlikeholdes i minst 5 minutter før start av den stimulerende prosedyren. Videre doseendringer kan foretas hvert 2. til 5. minutt. Dosen kan økes med 25-50 % av gangen i påvente av, eller som respons på, krav til økt analgesi. En gjennomsnittlig infusjonshastighet på 0,25 µg/kg/minutt (15 µg/kg/time), men maksimalt 0,74 µg/kg/minutt (44,4 µg/kg/time) har blitt gitt for å frembringe tilleggssanestesi under smertefulle og stimulerende prosedyrer.

Oppstart av alternativ analgetisk behandling før remifentanilinfusjonen skrur av

Effekten av remifentanil opphører svært raskt. Uansett hvor lenge infusjonen har pågått vil det ikke være noen gjenværende opioideffekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Etter administrering av remifentanil i intensivpleie må muligheten for utvikling av toleranse, hyperalgesi og assosierte hemodynamiske endringer vurderes (se pkt. 4.4). Derfor må alternative analgetika og sedativa administreres i tilstrekkelig tid før remifentanilinfusjonen skrur av, slik at terapeutisk effekt nås for disse legemidlene før effekten av remifentanil opphører og til å forebygge hyperalgesi og assosierte hemodynamiske endringer. Det anbefales derfor at valg av medikament(er), dose og tidspunkt for dosering planlegges før remifentanilinfusjonen skrur av. Langvarige, intravenøse eller lokale analgetika, som kan kontrolleres av helsepersonell eller pasienten, er alternative valg for analgesi og skal vurderes nøye etter pasientens behov.

Forlenget administrering av µ-opioidagonister kan forårsake utvikling av toleranse.

Veiledning for ekstubering og stans i remifentanilinfusjon

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

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

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

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

4.2.3.2 Barn i intensiv pleie

Selv om det finnes noen eksempler på bruk av remifentanil hos barn i intensiv pleie, finnes det ikke tilstrekkelige data til å anbefale bruk til barn.

4.2.3.3 Pasienter i intensiv pleie med nedsatt nyrefunksjon

Dosene som er anbefalt ovenfor kan også brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som gjennomgår renal utskiftningsterapi. Clearance av karboksylsyrederivat er imidlertid redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

4.2.4 Spesielle pasientgrupper

4.2.4.1 Eldre (> 65 år)

Generell anestesi

Remifentanil skal administreres med forsiktighet i denne aldersgruppen.

Initial startdose bør halveres i forhold til vanlig voksen dose, og deretter skal dosen titreres etter individuelle behov, ettersom denne pasientgruppen har økt farmakodynamisk følsomhet overfor remifentanil. Dosejusteringen gjelder for alle faser av anestesen, inkludert innlednings-, vedlikeholds- og umiddelbar postoperativ fase.

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

Anestesi ved hjertekirurgi

Ingen initial dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 4.2.2).

Intensiv pleie

Ingen initial dosereduksjon er nødvendig (se avsnitt *Bruk i intensiv pleie* ovenfor).

4.2.4.2 Overvektige pasienter

Ved bruk av manuelt kontrollert infusjon skal dosen av remifentanil til overvektige pasienter reduseres, og baseres på ideell kroppsvekt fordi clearance og distribusjonsvolum for remifentanil koordinerer bedre med ideell kroppsvekt enn med aktuell kroppsvekt.

Med beregning av "lean body mass" (LBM) som brukt i Minto-modellen, vil LBM sannsynligvis være underestimert hos kvinnelige pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) større enn 35 kg/m² og hos mannlige pasienter med BMI større enn 40 kg/m². For å unngå underdosering av disse pasientene skal remifentanil TCI titreres forsiktig til individuell respons.

4.2.4.3 Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på utførte undersøkelser, er det ikke nødvendig med dosereduksjon til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, heller ikke til pasienter i intensiv pleie. Disse pasientene viser imidlertid redusert clearance av karboksylsyrederivat.

4.2.4.4 Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Studier utført med et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon, viser til ingen spesielle doseringsanbefalinger. Pasienter med alvorlig leversvikt kan imidlertid være mer følsomme overfor respirasjonsdepresjon forårsaket av remifentanyl (se pkt. 4.4), og skal overvåkes nøye. Dosen skal titreres etter individuelle behov.

4.2.4.5 Nevrokirurgi

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

4.2.4.6 ASA III/IV-pasienter

Generell anestesi

Den hemodynamiske effekten av potente opioider forventes å være mer uttalt hos ASA III/IV-pasienter. Forsiktighet må derfor utvises, og det anbefales at startdosen av remifentanyl reduseres og deretter titreres til effekt.

Det er ikke tilstrekkelige data til å anbefale bruk av remifentanyl hos pediatriske ASA III/IV-pasienter.

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

Anestesi ved hjertekirurgi:

Ingen reduksjon av startdosen er nødvendig (se pkt. 4.2.2).

4.2.5 Retningslinjer for infusjonshastighet for remifentanyl ved manuelt kontrollert infusjon

Tabell 7: Remifentanils infusjonshastighet (ml/kg/time)

Infusjonshastighet av legemiddel (µg/kg/minutt)	Infusjonshastighet (ml/kg/time) for oppløsninger med konsentrasjon på			
	20 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	250 µg/ml
	(1 mg/50 ml)	(1 mg/40 ml)	(1 mg/20 ml)	(10 mg/40 ml)
0,0125	0,038	0,03	0,015	Ikke anbefalt
0,025	0,075	0,06	0,03	Ikke anbefalt
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabell 8: Remifentanils infusjonshastighet (ml/time) for en 20 µg/ml oppløsning

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

Tabell 9: Remifentanils infusjonshastighet (ml/time) for en 25 µg/ml oppløsning

Infusjonshastighet (µg/kg/minutt)	Pasientvekt (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: Remifentanils infusjonshastighet (ml/time) for en 50 µg/ml oppløsning

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

Tabell 11: Remifentanils infusjonshastighet (ml/time) for en 250 µg/ml oppløsning

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

Administrasjonsmåte

Remifentanil skal kun brukes intravenøst, og må ikke administreres epiduralt eller intratekalt (se pkt. 4.3).

Kontinuerlig infusjon av remifentanil må administreres med kalibrert infusjonsenhet via en rask infusjonsvei eller via en egen infusjonsvei. Denne infusjonsveien skal kobles til, eller i nærheten av, venøs kanyler og primes, til å minimalisere eventuelt dødvolum (se pkt. 4.2.5 for tabeller med eksempel på infusjonshastigheter i forhold til kroppsvekt til å hjelpe til å titrere remifentanil etter pasientens anestesibehov).

Slangen skal sjekkes nøye med tanke på eventuell stopp i infusjonen og skal skylles for å bli kvitt rester av remifentanil etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.4). Infusjonslinjer/infusjonssystemer skal fjernes etter stans i bruk til å forebygge utilsiktet administrasjon.

Remifentanil kan også gis ved Target Controlled Infusion (TCI) med et godkjent infusjonssystem som inkorporerer Minto farmakokinetisk modell med kovariable for alder og "lean body mass" (LBM).

Etter rekonstitusjon av det lyofiliserte pulveret, skal remifentanil ikke administreres uten videre fortynning.

For veiledning om rekonstitusjon/fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

På grunn av innhold av glysin er Remifentanil hameln kontraindisert for epidural og intratekal bruk (se pkt. 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Remifentanil skal bare brukes i de tilfeller man har mulighet for monitorering og støtte av respirasjon og kardiovaskulær funksjon. Må bare brukes av personell som er opplært i bruk av anestesimidler, og som kan tolke og håndtere kjente bivirkninger i forbindelse med potente opioider, inkludert gjenopplivning ved respiratorisk- eller hjertestans. Bruk av remifentanil krever at man er opplært i etablering og opprettholdelse av frie luftveier og utføring av kunstig ventilering.

Dersom mekanisk ventilerte pasienter i intensiv pleie ikke var tilstrekkelig undersøkt utover 3 dager, har sikkerhet og effekt for mer langvarig behandling ikke blitt fastslått. Derfor anbefales ikke en behandlingsperiode utover 3 dager hos pasienter i intensiv pleie.

Remifentanil skal ikke brukes som analgetikum hos pasienter som fortsatt er ved bevissthet eller som ikke får noe respirasjonsstøtte under prosedyren.

Raskt avtagende effekt

Dersom effekten av remifentanil opphører svært raskt, kan det hende at pasienter kommer raskt ut av anestesi og det vil ikke være noen gjenværende opioid effekt 5-10 minutter etter at infusjonen er skrudd av. Under administrasjon av remifentanil, som en μ -opioidagonist, skal muligheten for utvikling av toleranse, hyperalgesi og assosierte hemodynamiske endringer vurderes under bruk i intensivpleie (se pkt. 4.2). Før remifentanilinfusjonen skrues av må derfor alternative analgetika og sedativa administreres i tilstrekkelig god nok tid til å opprette terapeutisk effekt og unngå hyperalgesi og assosierte hemodynamiske endringer.

Til de pasientene som gjennomgår operasjoner hvor man kan forvente postoperative smerter, bør analgetika administreres før seponering av remifentanil. Tilstrekkelig tid må forventes til å oppnå maksimum effekt av det langtidsvirkende analgetikum. Valg av analgetikum bør på forhånd bli valgt ut ifra pasientens kirurgiske inngrep og grad av postoperativ oppfølging.

Når det ved overgang til alternativ analgesi skal benyttes andre opioider, må nytten av adekvat postoperativ analgesi alltid bli vurdert opp imot risikoen for den respirasjonsdempende effekten av disse legemidlene.

Avslutning av behandling og seponeringssyndrom

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

Muskelrigiditet – forebygging og behandling

Muskelrigiditet kan oppstå ved administrering av remifentanil i anbefalte doser. Insidensen av muskelrigiditet er relatert til dose og administrasjonshastighet. Bolusinjeksjon skal derfor administreres over en tidsperiode på minst 30 sekunder.

Behandling av muskelrigiditet induert av remifentanil skjer ut ifra pasientens kliniske tilstand med tilegnet støtte, inkludert assistert ventilasjon. Uttalt muskelrigiditet ved innledning av anestesi behandles med et muskelrelaksantium og/eller tilleggshypnotika. Dersom muskelrigiditeten oppstår når remifentanil brukes som et analgetikum, bør infusjonen opphøre eller doseringshastigheten reduseres. Forbedring vil kunne observeres i løpet av få minutter etter at remifentanilinfusjonen er slått av. Alternativt kan en μ -opioidantagonist administreres, men da er det mulig at den analgetiske virkningen av remifentanil vil svekkes eller opphøre.

Respirasjonsdepresjon – forebygging og behandling

Dyp anestesi kan gi respirasjonsdepresjon. Remifentanil skal derfor alltid brukes der hvor utstyr for monitorering og håndtering av respirasjonsdepresjon er tilgjengelig. Spesiell forsiktighet bør utvises for pasienter med nedsatt lungefunksjon og pasienter med alvorlig leversvikt. Disse pasientene kan være litt mer sensitive overfor den respirasjonsdepressive effekten av remifentanil. De skal overvåkes nøye og dosen skal titreres til pasientens individuelle behov.

Respirasjonsdepresjon skal håndteres på egnet måte, inkludert reduksjon av infusjonshastigheten med 50 %, eller at behandlingen avbrytes for en kortere periode. Remifentanil har ikke vist seg å forårsake tilbakevendende respirasjonsdepresjon, selv ikke etter langvarige infusjoner. I nærvær av forvirrende faktorer (f.eks. uforvarende administrasjon av bolus doser (se avsnitt herunder) og administrasjon av

samtidig langtidsvirkende opioider), er det rapportert respirasjonsdepresjon som har forekommet inntil 50 minutter etter seponering av infusjon. Det er mange faktorer som påvirker postoperativ ”recovery”, og det er derfor viktig å sikre at pasienten er ved full bevissthet og at tilstrekkelig spontan ventilering er oppnådd før pasienten utskrives fra overvåkning.

Kardiovaskulære effekter

Hypotensjon og bradykardi kan medføre asystole/hjertestans (se pkt. 4.5 og 4.8). Det kan behandles med reduksjon av infusjonshastigheten, doseendring av øvrig anestesi eller ved bruk av væskeinfusjon, vasopressor eller antikolinergika som nødvendig.

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

Utsiktet administrasjon

Tilstrekkelig nok restmengder av remifentanil kan være til stede i dødsvolumet i infusjonsslangen og/eller kanylen som kan føre til respirasjonsdepresjon, apné og/eller muskelrigiditet hvis slangen skylles med injeksjonsvæske eller andre legemidler. Dette kan unngås ved å gi remifentanil via en rask infusjonsvei eller en egen infusjonsvei som fjernes når remifentanilinfusjonen er avsluttet.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

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

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

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

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

Nyfødte og spedbarn

Det foreligger begrensede data om bruk til nyfødte og spedbarn under 1 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Remifentanil reduserer dosen av inhalerte og intravenøse anestetika og benzodiazepiner som kreves ved anestesi både når legemidlet gis ved manuelt kontrollert infusjon og ved TCI (se nedenfor og pkt. 4.2 og 4.4). Dersom dosen av CNS- depressiva gitt samtidig ikke reduseres, kan pasientene oppleve økt insidens av bivirkninger assosiert med disse legemidlene.

Den kardiovaskulære effekten av remifentanil (hypotensjon og bradykardi) kan forverres hos pasienter som tar kardiodepressiva, slik som betablokkere og kalsiumantagonister (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig administrasjon av remifentanil og et serotonergt middel, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAOI), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt

livstruende tilstand. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av MAOI. Irreversible MAOI bør seponeres minst 2 uker før bruk av remifentanil.

Hvis samtidig bruk av et annet serotonergt legemiddel er berettiget, skal pasientene overvåkes for serotonergt syndrom, særlig under innledning og øking av doser. Hvis serotonergt syndrom mistenkes, skal behandling med remifentanil, annen opioid behandling og/eller annen samtidig administrert serotonergt legemiddel, seponeres.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider ((gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige og kontrollerte studier hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3).

Remifentanil skal kun brukes under graviditet dersom de forventede fordelene for moren oppveier en potensiell risiko for fosteret.

Fødselsveer og fødsel

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

Amming

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

Fertilitet

Det finnes ingen data om fruktbarhet hos mennesker. Remifentanil reduserte fruktbarheten hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Remifentanil har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Der tidlig utskrivning beregnes etter administrering av remifentanil, skal det anbefales at pasienter ikke skal kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør følges hjem etter utskrivning og gis beskjed om ikke å nyte alkohol.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene skyldes μ -opioidagonisteffekten. Bivirkningene opphører i løpet av minutter etter at administrasjon av remifentanil avsluttes, eller når hastigheten av remifentaniladministrasjon reduseres.

Bivirkningsfrekvensene under er definert som:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Hyppighet er oppgitt nedenfor i henhold til organklasser:

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

Seponering av behandling

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Overdosering manifesteres som forsterket farmakologisk respons på remifentanil. Remifentanils korte virketid begrenser potensialet for skadelige effekter grunnet overdosering til perioden rett etter administrasjon. Når infusjonen skrus av, opphører effekten i løpet av 10 minutter.

Behandling ved overdosering eller mistenkt overdosering:

Avbryt administrasjon av remifentanil. Pasientens frie luftveier må opprettholdes, oksygentilførsel og assistert/kontrollert ventilasjon igangsettes, og den kardiovaskulære funksjon må ivaretas. Hvis respirasjonsdepresjon følges av muskelrigiditet, kan det være nødvendig å gi et muskelrelakserende legemiddel for å lette utføring av assistert/kontrollert ventilasjon. Ved hypotensjon kan intravenøs væske og vasopressor gis. Annen støttende behandling kan være nyttig.

Ved alvorlig respirasjonsdepresjon kan intravenøs administrasjon av en opioidantagonist som nalokson benyttes som antidot, i tillegg til assistert ventilasjon,. Det er liten sannsynlighet for at respirasjonsdepresjonen ved overdosering varer lenger enn effekten av opioidantagonisten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Generell anestetika, opioidanestetika.
ATC-kode: N01AH06.

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

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

Nyfødte og spedbarn (under 1 år)

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

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

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

Type kirurgi	Alder (år), (N)	Betingelse for studie (vedlikehold)	Tid til ekstubering (minutter) (gj.snitt (SD))
Nedre abdominal/urologisk kirurgi	0,5 – 16 (120)	TIVA: propofol (5 – 10 mg/kg/time) + remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/minutt) Inhalasjonsanestesi: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) + remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/minutt)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05)
ØNH-kirurgi	4 – 11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/time) + remifentanyl (0,5 µg/kg/minutt) Inhalasjonskirurgi: desfluran (1,3 MAC) + N ₂ O-blanding	11 (3,7) 9,4 (2,9) Ikke signifikant
Generell eller ØNH- kirurgi	2 – 12 (153)	TIVA: propofol (100 - 200 µg/kg/minutt) + remifentanyl (0,2 – 0,5 µg/kg/minutt) Inhalasjonsanestesi: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) + N ₂ O- blanding	Sammenlignbare ekstuberingstider (basert på begrensede data)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Konsentrasjonen av remifentanyl i blod er proporsjonal med administrert dose ved anbefalte doseringsområder. For hver 0,1 µg/kg/minutt økning i infusjonshastigheten vil konsentrasjonen i blodet økes med 2,5 ng/ml.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingsgraden til remifentanyl er omkring 70 %.

Distribusjonsvolum i det sentrale kompartement er 100 ml/kg og distribusjonsvolum ved steady-state er 350 ml/kg.

Overføring via placenta og morsmelk

En klinisk studie viste at gjennomsnittlig konsentrasjon av remifentanyl hos mor var omtrent 2 ganger høyere enn hos fosteret. Likevel, i noen tilfeller, var konsentrasjonen hos foster på likt nivå som hos moren. Arterie/veneforhold for remifentanyl var ca. 30%, noe som indikerer at remifentanyl metaboliseres hos nyfødte. Remifentanylrelatert materiale utskilles i melk hos ammende rotter.

Biotransformasjon

Remifentanyl er et opioid som metaboliseres av uspesifikke esteraser i blod og vev til et inaktivt karboksylsyrederivat som har en potens på 1/4600 sammenlignet med remifentanyl. Kliniske studier indikerer at all farmakologisk aktivitet kan relateres til remifentanyl. Aktiviteten av denne metabolitten er derfor ikke klinisk relevant. Metabolittens halveringstid hos friske voksne er 2 timer, og ca. 95 % av primære metabolitten utskilles via nyrene i løpet av 7-10 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Remifentanil er ikke et substrat for plasmakolinesterase.

Eliminasjon

Etter administrasjon av anbefalte doser av remifentanil er den effektive biologiske halveringstiden 3-10 minutter.

Gjennomsnittlig clearance av remifentanil hos unge, friske personer er 40 ml/minutt/kg.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Clearance av karboksylsyremetabolitten reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos enkelte pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon i intensiv pleie, kan konsentrasjonen av karboksylsyremetabolitten være mer enn 250 ganger høyere enn remifentanilkonsentrasjonen ved steady state. Kliniske data viser at akkumulering av metabolitten ikke resulterer i klinisk relevante μ -opioide effekter hos disse pasientene, selv ikke etter administrasjon av remifentanilinfusjoner i opptil 3 dager.

Så langt mangler det informasjon om sikkerhet og farmakokinetisk virkning av metabolitter etter infusjon av remifentanil utover 3 dager.

Det er ikke noe bevis for at remifentanil ekstraheres ved renal utskiftningsterapi. 25-30 % av karboksylsyremetabolitten ekstraheres ved hemodialyse. Halveringstiden av karboksylsyremetabolitten er økt til 30 timer hos pasienter med anuri.

Nedsatt leverfunksjon

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

Anestesi ved hjertekirurgi

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

Barn

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Remifentanil økte varigheten av aksjonpotensialet (Action Potential Duration (APD)) i purkinjefibre isolerte fra hund. Etter administrasjon av remifentanil, var effekt av konsentrasjoner på 1 mikromol og over (som er høyere enn plasmakonsentrasjoner ved klinisk bruk) observert. Ingen effekt var av remifentanil konsentrasjon på 0,1 mikromol. Hovedmetabolitten, remifentanilsyre, viste ingen effekt på APD opptil maksimum undersøkt konsentrasjon på 10 mikromol.

Akutt toksisitet

Forventede tegn på μ -opioid intoksikasjon ble observert hos ikke-ventilerte mus, rotter og hunder etter store bolusdoser med remifentanil. I disse studiene overlevde den mest følsomme dyrearten, hannrotten, etter dosering med 5 mg/kg remifentanil.

Hypoksiinduserte mikrobldninger i hjernen hos hunder avtok innen 14 dager etter seponering av remifentanil bruk.

Kronisk toksisitet

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

Det kan utledes fra prekliniske studier at respirasjonsdepresjon og assosierte konsekvenser er den mest sannsynlige årsak for mulige alvorlige bivirkninger hos mennesker.

Intratekal administrasjon av remifentanil hos hunder, med kun glysin formuleringen (dvs. uten remifentanil) ga agitasjon, smerter, ubalanse og svekket funksjon av bakbena. Disse effektene er antatt å skyldes glysin. På grunn av bedre bufferkapasitet av blod, raskere fortynning, og lav glysinkonsentrasjon i Remifentanil hameln formuleringen, har det ingen klinisk relevant betydning for intravenøs administrering av Remifentanil hameln.

Studier av reproduksjonstoksitet

Studier av overføring via placenta hos rotter og kaniner viste at unger er utsatt for remifentanil og/eller remifentanil metabolittene under vekst og utvikling. Remifentanilrelatert materiale utskilles i melk hos ammende rotter.

Det har vist seg at remifentanil reduserer fertilitet hos hannrotter etter minimum 70 dager med daglig intravenøs (IV) administrasjon på 0,5 mg/kg. Dette er omtrent 0,2 ganger human intravenøs infusjon med 1 μ g/kg innledningsdose og 2 μ g/kg vedlikeholdsdose i henhold til mg/m² av kroppsoverflate for kirurgisk prosedyre som varer 3 timer, **eller** 40 ganger human bolusdose på 2 μ g/kg, i henhold til mg/m² av kroppsoverflate.

Intravenøse (IV) doser opptil 1 mg/kg, som er 0,4 ganger human intravenøs infusjon med 1 μ g/kg innledningsdose og 2 μ g/kg vedlikeholdsdose i henhold til mg/m² av kroppsoverflate for kirurgisk prosedyre som varer 3 timer eller omtrent 80 ganger enkel human dose på 2 μ g/kg, i henhold til mg/m² av kroppsoverflate, administrert i minst 15 dager før parring, hadde ingen effekt på fertilitet hos hannrotter.

Ingen teratogen effekter har vært observert med remifentanildoser opptil 5 mg/kg hos rotter og 0,8 mg/kg hos kaniner. Administrasjon av remifentanil hos rotter igjennom slutten av svangerskapet og amming med intravenøse (IV) doser opptil 5 mg/kg hadde ingen effekt på overlevelse, utvikling eller reproduktiv prestasjon hos F1 generasjonen.

Gentoksisitet

Remifentanil ga ikke positive utslag i en rekke *in vitro* og *in vivo* gentoksisitet studier, unntatt i *in vitro* muselymfomtest, som ga positivt utslag etter metabolsk aktivering. Dette utslaget ble ikke bekreftet i øvrige *in vitro*-tester eller *in vivo*-tester, og behandling med remifentanil antas derfor ikke å innebære noen risiko med hensyn på gentoksisitet.

Karsinogenitet

Langtidsstudier hos dyr har ikke vært utført for remifentanil.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Glysin

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Remifentanil hameln skal ikke blandes i samme oppløsning som Ringer laktat eller Ringer laktat og 50 mg/ml (5 %) glukose.

Remifentanil hameln skal ikke blandes med propofol i samme oppløsning. For kompatibilitet når gitt via en løpende intravenøs kateter, se pkt. 6.6.

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering/fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C og 2 – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes straks etter åpning, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell forurensning. Dersom det ikke brukes straks er oppbevaringstid ved bruk og forholdene brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Remifentanil hameln 1 mg: 4 ml fargeløst hetteglass av type I-glass med en brombutylgummipropp og lokk.

Remifentanil hameln 2 mg: 6 ml fargeløst hetteglass av type I-glass med en brombutylgummipropp og lokk.

Remifentanil hameln 5 mg: 10 ml fargeløst hetteglass av type I-glass med en brombutylgummipropp og lokk.

Pakningsstørrelse: 5 hetteglass per kartong.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering:

Remifentanil hameln skal forberedes til intravenøs bruk ved å legge til passende volum (som vist i tabellen nedenfor) av en av fortynningsvæskene nedenunder til å lage en rekonstituert oppløsning i ca. 1 mg/ml konsentrasjon.

Legemiddel	Volum av fortynningsvæske som legges til	Konsentrasjon av den rekonstituerte oppløsningen
Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Rist inntil fullstendig oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten synlige partikler.

Ytterligere fortynning:

Etter rekonstituering må Remifentanil hameln ikke brukes uten ytterligere fortynning, med en av injeksjonsoppløsningene nedenfor, til konsentrasjon på 20-250 µg/ml (50 µg/ml er anbefalt fortynning for voksne og 20-25 µg/ml er anbefalt fortynning for pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre).

Anbefalt fortynning av Remifentanil hameln ved TCI er 20-50 µg/ml.

Fortynningen er avhengig av sprøytepumpen og forventet behov hos pasienten.

En av disse oppløsningene må brukes til fortynning:

- Vann til injeksjonsvæsker
- Glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning

En av disse injeksjonsvæskene kan også brukes til administrering via en løpende intravenøs (IV) kateter:

- Ringer-laktat injeksjonsvæske
- Ringer-laktat injeksjonsvæske og glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Remifentanil hameln er kompatibel med propofol når den er administrert via en løpende intravenøs (IV) kateter.

Ingen andre fortynningsvæsker skal brukes.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt for partikler før administrering. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Ideelt sett skal intravenøs infusjon av Remifentanil hameln forberedes ved tidspunktet for administrering.

Innholdet av hetteglasset er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1, 31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg:	21-14166
2 mg:	21-14167
5 mg:	21-14168

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.04.2022

10. OPPDATERINGSDATO

13.03.2025