

6. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Remifentanil "Orion", pulver til koncentrat til infusions-/injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32987

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Remifentanil "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 1 mg, 2 mg eller 5 mg remifentanil.

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 1 mg/ml, såfremt den tilberedes som anbefalet (se pkt. 6.6).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til injektions- eller infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt, frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Remifentanil "Orion" er indiceret som analgetikum til mekanisk ventilerede patienter, der er i intensivbehandling, og er 18 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Remifentanil "Orion" må kun administreres i omgivelser fuldt udstyret til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion, og kun af personer med særlig træning i brugen af anæstetika og i genkendelse og behandling af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder genoprettelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion. Denne træning skal omfatte etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation.

**Generel anæstesi**

Administrationen of Remifentanil "Orion" skal doseres individuelt efter patientens respons.

Voksne

*Administration ved manuelt kontrolleret infusion (Manually-Controlled Infusion, MCI)*

Tabel 1 opsummerer den initiale injektions-/infusionshastighed og dosisinterval:

Tabel 1: Doseringsvejledning for voksne

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| INDIKATION | BOLUSINJEKTION  (µg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION  (µg/kg/min) | |
| Initialhastighed | Interval |
| Indledning af anæstesi | 1 (administreret over mindst 30 sekunder) | 0,5 til 1 | \_ |
| Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter |  |  |  |
| * Nitrogenoxid (66 %) | 0,5 til 1 | 0,4 | 0,1 til 2 |
| * Isofluran (initialdosis 0.5 MAC) | 0,5 til 1 | 0,25 | 0,05 til 2 |
| * Propofol (initialdosis 100 µg/kg/min) | 0,5 til 1 | 0,25 | 0,05 til 2 |

Når Remifentanil "Orion" administreres som en langsom bolusinjektion, skal det administreres over mindst 30 sekunder.

Remifentanil reducerer signifikant den nødvendige mængde hypnotikum, der kræves til vedligeholdelse af anæstesien, ved de anbefalede doser angivet ovenfor. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning, såsom hypotension og bradykardi (se afsnittet "Samtidig medicinering").

Der foreligger ingen oplysninger om doseringsanbefalinger ved samtidig brug af andre hypnotika end dem, der er anført i tabel 1 med remifentanil.

Indledning af anæstesi

Remifentanil "Orion" bør administreres med en standarddosis af et hypnotikum, såsom propofol, thiopental eller isofluran, ved indledningen af anæstesi. Administration af remifentanil efter et hypnotikum vil reducere forekomsten af muskelstivhed. Remifentanil "Orion" kan administreres med en infusionshastighed på 0,5‑1 µg/kg/min med eller uden en initial langsom bolusinjektion på 1 µg/kg administreret over mindst 30 sekunder. Hvis endotrakeal intubation vil finde sted mere end 8‑10 minutter efter infusionen med Remifentanil "Orion" er påbegyndt, er en bolusinjektion ikke nødvendig.

Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter

Efter endotrakeal intubation bør infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" nedsættes, som angivet i tabel 1, afhængigt af anæstesiteknik. På grund af Remifentanil "Orion"s hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed kan administrationshastigheden under anæstesi titreres opad med 25 % til 100 % ad gangen eller nedad med 25 % til 50 % ad gangen, hvert 2. til 5. minut, for at opnå det ønskede niveau af µ-opioid-respons. Som respons på overfladisk anæstesi kan supplerende, langsomme bolusinjektioner administreres hvert 2. til 5. minut.

Anæstesi til patienter i narkose med spontan vejrtrækning og sikret luftvejspassage (f.eks. larynx-anæstesimaske)

Hos patienter i narkose med spontan vejrtrækning og sikret luftvejspassage, er det sandsynligt, at der vil opstå respirationsdepression. Særlig opmærksomhed er nødvendig for at justere dosis til den enkelte patient, og understøttende ventilation kan blive nødvendig. Den anbefalede initiale infusionshastighed til supplerende analgesi hos patienter i narkose og med spontan vejrtrækning er 0,04 µg/kg/min titreret efter effekt. Intervallet af undersøgte infusionshastigheder går fra 0,025 til 0,1 µg/kg/min.

Bolusinjektioner frarådes til patienter i narkose, som har spontan vejrtrækning.

Remifentanil "Orion" bør ikke anvendes som analgetikum under indgreb, hvor patienterne forbliver ved bevidsthed eller ikke får understøttende ventilation under indgrebet.

Samtidig medicinering

Remifentanil nedsætter de nødvendige mængder eller doser af inhalationsanæstetika, hypnotika og benzodiazepiner, der er påkrævet ved anæstesi (se pkt. 4.5).

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

Vejledning for seponering/fortsættelse af behandling umiddelbart postoperativt

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

Hvis der ikke er opnået effekt af et længerevarende analgetikum før operationens afslutning, kan det være nødvendigt at fortsætte behandlingen med Remifentanil "Orion" umiddelbart postoperativt, indtil der er nået maksimal effekt af det længerevarende analgetikum.

I afsnittet "Anvendelse til intensivbehandling" gives yderligere vejledning om mekanisk ventilerede patienter i intensivbehandling.

Hos patienter, som trækker vejret spontant, bør Remifentanil "Orion"s initiale infusionshastighed nedsættes til 0,1 µg/kg/min. Infusionshastigheden kan derefter øges eller nedsættes med ikke over 0,025 µg/kg/min hvert 5. minut efter patientens analgesiniveau og respirationsfrekvens. Remifentanil "Orion" må kun anvendes i omgivelser med fuldt udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion, og under nøje opsyn af personer med særlig træning i genkendelse og behandlingen af de respiratoriske virkninger ved potente opioider.

Det anbefales ikke at give bolusinjektioner af Remifentanil "Orion" til behandling af postoperative smerter hos patienter, der trækker vejret spontant.

*Administration ved målkontrolleret infusion (Target Controlled Infusion, TCI)*

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter

Under indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør Remifentanil "Orion" TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret hypnotikum (se tabel 1 under afsnittet "Generel anæstesi"). Denne kombination er tilstrækkelig til at opnå anæstesi med henblik på operation, der som regel kan udføres ved koncentrationer af remifentanil på 3-8 ng/ml i blodet. Remifentanil "Orion" bør titreres til et individuelt patientrespons. Særligt stimulerende kirurgiske indgreb kan kræve målkoncentrationer på op til 15 ng/ml remifentanil i blodet.

Ved de anbefalede doseringer ovenfor, reducerer remifentanil væsentligt den nødvendige mængde hypnotika for at vedligeholde anæstesien. Derfor skal isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, så en øget hæmodynamisk virkning, såsom hypotension og bradykardi undgås (se tabel 1 afsnittet "Samtidig medicinering").

For oplysninger vedrørende koncentrationer af remifentanil i blodet ved manuelt kontrolleret infusion, se pkt. 6.6, tabel 11.

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, frarådes administration af Remifentanil "Orion" ved TCI til anæstesi med spontan vejrtrækning.

Vejledning for seponering/fortsættelse af behandling umiddelbart postoperativt

Når TCI-infusionen afbrydes eller målkoncentrationen nedsættes efter operationen, vil spontan vejrtrækning sandsynligvis påbegyndes ved remifentanil-koncentrationer i området 1‑2 ng/ml. Som ved manuelt kontrolleret infusion bør postoperativ analgesi etableres inden operationens ophør med længerevarende analgetika (se afsnittet "Manuelt kontrolleret infusion" - "Vejledning for seponering").

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, frarådes administration af Remifentanil "Orion" ved TCI til smertelindring efter operation.

Pædiatriske patienter (1-12 år)

Samtidig administration af remifentanil og et intravenøst anæstetikum til induktion af anæstesi er ikke undersøgt i detaljer og frarådes derfor.

TCI er ikke undersøgt til pædiatriske patienter, og administration af Remifentanil "Orion" ved TCI frarådes derfor til disse patienter. Følgende doser af Remifentanil "Orion" anbefales til vedligeholdelse af anæstesi:

Tabel 2: Doseringsvejledning til pædiatriske patienter (1-12 år)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| SAMTIDIGT ANÆSTETIKUM\* | BOLUSINJEKTION  (µg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION  (µg/kg/min) | |
| Initialhastighed | Typiske vedligeholdelses-hastigheder |
| Halothan (initialdosis 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 til 1,3 |
| Sevofluran (initialdosis 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 til 0,9 |
| Isofluran (initialdosis 0,5 MAC) | 1 | 0,25 | 0,06 til 0,9 |

\* samtidig administration med nitrogenoxid/oxygen i forholdet 2:1

Remifentanil "Orion" skal administreres over mindst 30 sekunder, når det administreres som bolusinjektion. Kirurgi bør tidligst påbegyndes 5 minutter efter Remifentanil "Orion"-infusionens start, hvis der ikke samtidig er administreret en bolusdosis. Ved administration af nitrogenoxid (70 %) og Remifentanil "Orion" alene bør den typiske vedligeholdelseshastighed være mellem 0,4 og 3 µg/kg/min, og selvom specifikke studier mangler, antyder data hos voksne, at 0,4 µg/kg/min er en passende initialhastighed. Pædiatriske patienter skal overvåges og dosis titreres, så dybden af analgesien er relevant for det kirurgiske indgreb.

Samtidig medicinering

Ved de anbefalede doser ovenfor reducerer remifentanil den nødvendige mængde hypnotikum til vedligeholdelse af anæstesien betydeligt. Derfor bør isofluran, halothan og sevofluran administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning, såsom hypotension og bradykardi. Der foreligger ingen tilgængelige data vedrørende doseringsanbefalinger for samtidig brug af andre hypnotika, end dem der er anført i tabellen, med remifentanil (se afsnittet "Voksne" - "Samtidig medicinering").

*Vejledning for behandling af patienter umiddelbart postoperativt*

Etablering af alternativ analgesi før seponering af Remifentanil "Orion"

Da Remifentanil "Orion"s virkning ophører meget hurtigt, er der ingen residualaktivitet 5-10 minutter efter seponering. Til patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb, hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika før seponering af Remifentanil "Orion". Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at opnå den maksimale terapeutiske virkning af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetikum/analgetika, dosis og tidspunkt for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det er relevant for patientens kirurgiske indgreb og niveauet af den forventede postoperative pleje (se pkt. 4.4).

Nyfødte/spædbørn (under 1 år)

Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanil til nyfødte og spædbørn (under 1 år; se pkt. 5.1). Den farmakologiske profil af remifentanil hos nyfødte/spædbørn (under 1 år) er, efter korrektion for legemsvægtsforskelle, sammenlignelig med profilen hos voksne (se pkt. 5.2). Da der dog er utilstrækkelige kliniske data, frarådes administration af Remifentanil "Orion" til denne aldersgruppe.

Anvendelse til total intravenøs anæstesi (TIVA): Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanil til TIVA hos spædbørn (se pkt. 5.1). Der er dog utilstrækkelige kliniske data til at fastsætte dosisanbefalinger.

**Hjerteanæstesi**

*Administration ved manuel kontrolleret infusion (Manually-Controlled Infusion, MCI)*

Tabel 3: Doseringsvejledning for hjerteanæstesi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| INDIKATION | BOLUSINJEKTION  (µg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION  (µg/kg/min) | |
| Initialhastighed | Typiske infusions-hastigheder |
| Intubation | Frarådes | 1 | \_ |
| Vedligeholdelse af anæstesi  Isofluran (initialdosis 0,4 MAC)  Propofol (initialdosis 50 µg/kg/min) | 0,5 til 1  0,5 til 1 | 1  1 | 0,003 til 4  0,01 til 4,3 |
| Fortsættelse af postoperativ analgesi før ekstubering | Frarådes | 1 | 0 til 1 |

Indledningsperiode af anæstesi

Efter administration af hypnotikum for at opnå bevidstløshed, skal Remifentanil "Orion" administreres med en initial infusionshastighed på 1 µg/kg/min. Det frarådes at administrere bolusinjektioner af Remifentanil "Orion" under indledning til patienter, der skal gennemgå hjertekirurgi. Endotrakeal intubation bør tidligst finde sted 5 minutter efter infusionen er påbegyndt.

Vedligeholdelsesperiode af anæstesi

Efter endotrakeal intubation bør infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" titreres efter patientens behov. Supplerende langsomme bolusdoser kan også administreres efter behov. Højrisiko-hjertepatienter, såsom patienter med ringe ventrikelfunktion eller patienter, der gennemgår hjerteklapkirurgi, bør maksimalt få administreret en bolusdosis på 0,5 µg/kg. Disse doseringsanbefalinger gælder også under hypotermisk kardiopulmonær bypass (se pkt. 5.2 "Hjerteanæstesi").

Samtidig medicinering

Ved de anbefalede doser ovenfor reducerer remifentanil den nødvendige mængde af hypnotikum til vedligeholdelse af anæstesien betydeligt. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning, såsom hypotension og bradykardi. Der er ingen tilgængelige data vedrørende doseringsanbefalinger for samtidig brug af andre typer hypnotika, end dem der er anført i tabellen, med remifentanil (se afsnittet "Voksne" - "Samtidig medicinering").

*Vejledning for behandling af patienter postoperativt*

Fortsættelse af postoperativ analgesi med Remifentanil "Orion" før ekstubering

Ved overflytning af patienten til det postoperative overvågningsafsnit anbefales det, at infusionen af Remifentanil "Orion" fortsættes ved samme hastighed som ved afslutningen af operationen. Ved ankomst til overvågningsafsnittet bør niveauet af analgesi og sedation hos patienten omhyggeligt overvåges, og infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" skal justeres, så den svarer til den enkelte patients behov (se desuden afsnittet "Anvendelse til intensivbehandling" for yderligere information om behandling af intensivpatienter).

Etablering af alternativ analgesi før seponering af Remifentanil "Orion"

Da Remifentanil "Orion"s virkning ophører meget hurtigt, er der ingen residual opioidaktivitet 5-10 minutter efter seponering. Før seponering af Remifentanil "Orion" skal patienten have analgetika og sedativa tilstrækkelig tid i forvejen for at opnå den terapeutiske virkning af disse stoffer. Det anbefales derfor, at valg af stof(fer), dosis og tidspunkt for administration planlægges, før patienten trappes ud af respirator.

Vejledning ved seponering af Remifentanil "Orion"

Da Remifentanil "Orions" virkning ophører meget hurtigt, er der indberettet hypertension, kulderystelser og smerter hos hjertepatienter umiddelbart efter seponering af Remifentanil "Orion" (se pkt. 4.8). For at begrænse risikoen for at disse symptomer forekommer, skal tilstrækkelig alternativ analgesi etableres (som beskrevet ovenfor), før infusionen af Remifentanil "Orion" seponeres. Infusionshastigheden bør reduceres med 25 % ad gangen i intervaller på mindst 10 minutter, indtil infusionen stoppes.

Ved udtrapning af respiratoren bør infusionen af Remifentanil "Orion" ikke øges, og der bør kun titreres nedad, suppleret med alternative analgetika efter behov. Det anbefales, at hæmodynamiske ændringer, såsom hypertension og takykardi, behandles med alternative stoffer efter behov.

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

*Administration ved målkontrolleret infusion (Target Controlled Infusion, TCI)*

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi

Under indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør Remifentanil "Orion" TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret hypnotikum (se tabel 3). Denne kombination giver sædvanligvis en tilstrækkelig analgesi til hjertekirurgi dog ved en højere målkoncentration af remifentanil i blodet end ved almindelig kirurgi. Koncentrationer i blod op til 20 ng/ml har været anvendt i kliniske studier efter titrering af remifentanil til individuelt patientrespons. Ved de anbefalede doseringer ovenfor reducerer remifentanil den nødvendig mængde af hypnotikum for at vedligeholde anæstesien betydeligt. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet, så en øget hæmodynamisk virkning, såsom hypotension og bradykardi, undgås (se tabel 3 og afsnittet "Samtidig medicinering").

For oplysninger vedrørende koncentrationer af remifentanil i blodet ved manuelt kontrolleret infusion, se pkt. 6.6, tabel 11.

Vejledning for seponering/fortsættelse af behandling umiddelbart postoperativt

Når TCI-infusionen afbrydes eller målkoncentrationen nedsættes efter operationen, vil spontan vejrtrækning sandsynligvis påbegyndes ved remifentanil-koncentrationer i området 1‑2 ng/ml. Som ved manuelt kontrolleret infusion bør postoperativ analgesi etableres inden operationens ophør med længerevarende analgetika (se afsnittet "Manuelt kontrolleret infusion" - "Vejledning for seponering").

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, frarådes administration af Remifentanil "Orion" ved TCI til smertelindring efter operation.

Pædiatriske patienter (1-12 år)

Der er utilstrækkelige kliniske data til at fastsætte dosisanbefalinger til brug under hjertekirurgi.

**Anvendelse til intensivbehandling**

Voksne

Remifentanil "Orion" kan anvendes til at give analgesi til mekanisk ventilerede patienter i intensivbehandling. Sedativa bør administreres ved behov.

Sikkerheden og virkningen af remifentanil er undersøgt hos mekanisk ventilerede patienter i intensivbehandling op til 3 dage i velkontrollerede kliniske studier (se afsnittet "Patienter med nedsat nyrefunktion i intensivbehandling" og pkt. 4.4 og 5.2). Da der kun foreligger sporadiske rapporter vedrørende længere behandling udover 3 dage, kan evidens for sikkerhed og virkning for længere behandling ikke anses for at være fastlagt. Derfor frarådes behandling med Remifentanil "Orion" i mere end 3 dage.

Remifentanil "Orion" ved TCI er ikke undersøgt hos patienter i intensivbehandling, og administration af Remifentanil "Orion" ved TCI frarådes derfor til disse patienter.

Til voksne anbefales det, at Remifentanil "Orion" påbegyndes med en infusionshastighed på 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) til 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/time). For at opnå det ønskede niveau af analgesi bør infusionshastigheden øges gradvist i trin på 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/time). Der bør gå mindst 5 minutter mellem dosisjusteringer. Patienten bør jævnligt evalueres med henblik på justering af Remifentanil "Orion"s infusionshastighed. Hvis der er nået en infusionshastighed på 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/time), og der er behov for sedation, anbefales påbegyndelse af dosering af et passende sedativum (se nedenfor). Dosis af sedativum bør titreres således, at det ønskede niveau af sedation opnås. Hvis yderligere analgetika er nødvendig, kan infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" øges i trin på 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/time).

Tabel 4 opsummerer den initiale infusionshastighed og det typiske doseringsinterval for analgesi hos de enkelte patienter:

Tabel 4: Doseringsvejledning for anvendelse af Remifentanil "Orion" til intensivbehandling

|  |  |
| --- | --- |
| KONTINUERLIG INFUSION  µg/kg/min (µg/kg/time) | |
| Initialhastighed | Interval |
| 0,1(6) til 0,15 (9) | 0,006 (0,38) til 0,74 (44,6) |

Bolusdoser af Remifentanil "Orion" frarådes ved intensivbehandling.

Anvendelsen af Remifentanil "Orion" vil reducere dosisbehovet af eventuelle samtidige sedativa. Tabel 5 viser de typiske initialdoser af sedativa, hvis de er nødvendige.

Tabel 5: Anbefalet initialdosis af andre sedativa, om nødvendigt:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sedativa | Bolus (mg/kg) | Infusion (mg/kg/time) |
| Propofol  Midazolam | Op til 0,5  Op til 0,03 | 0,5  0,03 |

For at kunne titrere de enkelte lægemiddelstoffer individuelt, må sedativa ikke klargøres som én blanding i den samme infusionspose.

Supplerende analgesi til ventilerede patienter, der gennemgår stimulerende indgreb

Det kan være nødvendigt at øge infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" for at give yderligere analgesidækning hos ventilerede patienter, der gennemgår stimulerende og/eller smertevoldende indgreb, såsom endotrakealsugning, sårforbinding eller fysioterapi. En infusionshastighed af Remifentanil "Orion" på mindst 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) anbefales fra mindst 5 minutter før start af det stimulerende indgreb. Flere dosisjusteringer med stigninger på 25-50 % hver 2. til 5. minut kan foretages, hvis der forventes at være yderligere behov for analgesi, eller som respons på et sådant behov. En gennemsnitlig infusionshastighed på 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/time) med maksimalt 0,74 µg/kg/min (44 µg/kg/time) er blevet administreret for at give supplerende analgesi i forbindelse med stimulerende indgreb.

Etablering af alternativ analgesi før seponering af Remifentanil "Orion"

Da virkningen af Remifentanil "Orion" ophører meget hurtigt, vil der ikke være residual opioidaktivitet tilbage 5‑10 minutter efter seponeringen, uanset infusionsvarigheden. Efter administration af Remifentanil "Orion" bør muligheden for udvikling af tolerans og hyperalgesi overvejes. Derfor bør der inden seponering af Remifentanil "Orion" administreres alternative analgetika og sedativa til patienterne for at undgå hyperalgesi og samtidige hæmodynamiske ændringer. Disse stoffer bør administreres tilstrækkelig tid i forvejen for at få etableret de terapeutiske virkninger af disse stoffer. Mulighederne for analgesi omfatter bl.a. langtidsvirkende oral behandling, intravenøs behandling eller regional analgesi, der varetages af sygeplejersken eller patienten selv. Behandlingen bør altid titreres til den enkelte patients behov efterhånden som infusionen af Remifentanil "Orion" reduceres. Det anbefales derfor, at valg af stof(fer), dosis og tidspunktet for administration planlægges inden seponering af Remifentanil "Orion".

Længerevarende administration af µ-opioid-agonister kan inducere toleransudvikling.

Vejledning for ekstubering og seponering af Remifentanil "Orion"

For at sikre den bedst mulige opvågning fra et Remifentanil "Orion"-baseret regime anbefales det, at infusionshastigheden justeres trinvist til en hastighed på 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) over en periode på op til 1 time før ekstubering.

Efter ekstubering bør infusionshastigheden reduceres i trin på 25 % i intervaller på mindst 10 minutter, inden infusionen seponeres. Ved udtrapning af respiratoren bør Remifentanil "Orion"-infusionen ikke øges, og der bør kun titreres nedad, om nødvendigt suppleret med alternativ analgesi.

Efter seponering af Remifentanil "Orion" skal i.v.-kanylen fjernes eller renses for at undgå efterfølgende, utilsigtet administration.

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

*Pædiatriske patienter i intensivbehandling*

Der er ingen tilgængelige data om brug til pædiatriske patienter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion i intensivbehandling*

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

Specielle patientpopulationer

*Ældre (over 65 år)*

Generel anæstesi

Den initiale startdosis af remifentanil, der administreres til ældre over 65 år, bør være halvdelen af den anbefalede voksendosis. Derefter skal dosis titreres efter det individuelle patientbehov, idet der er set øget følsomhed for remifentanils farmakodynamiske virkninger hos denne patientpopulation. Dosisjusteringen gælder i alle anæstesiens faser, herunder induktion, vedligeholdelse og umiddelbar postoperativ analgesi.

Følsomheden for remifentanil er større hos ældre patienter. Når der administreres Remifentanil "Orion" ved TCI bør den initiale målkoncentration for denne population derfor være 1,5‑4 ng/ml med efterfølgende titrering til respons.

Hjerteanæstesi

Dosisreduktion af den initiale dosis er ikke nødvendig (se afsnittet "Hjerteanæstesi").

Intensivbehandling

Dosisreduktion af den initiale dosis er ikke nødvendig (se afsnittet "Anvendelse til intensivbehandling").

*Overvægtige patienter*

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

For kvindelige patienter med legemsvægtsindeks (*body mass index*, BMI) over 35 kg/m2, og mandlige patienter med BMI over 40 kg/m2 er det sandsynligt, at beregningen af fedtfri legemsvægt (*lean body mass*, LBM) ved anvendelse af Mintos model, undervurderes. For at undgå underdosering hos disse patienter bør remifentanil TCI titreres omhyggeligt til individuelt respons.

*Nedsat nyrefunktion*

På baggrund af undersøgelser udført til dato er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette gælder også for patienter i intensivbehandling. Dog udviser disse patienter reduceret udskillelse af carboxylsyremetabolitten.

*Nedsat leverfunktion*

Studier udført hos et begrænset antal patienter med nedsat leverfunktion har ikke ført til særlige doseringsanbefalinger. Patienter med svært nedsat leverfunktion kan imidlertid være en anelse mere følsomme for remifentanils respirationsdeprimerende virkning (se pkt. 4.4). Disse patienter skal overvåges nøje, og dosis af remifentanil titreres efter individuelt patientbehov.

*Neurokirurgi*

Den begrænsede kliniske erfaring hos patienter, der gennemgår neurokirurgi, tyder ikke på, at særlig doseringsanbefaling er påkrævet.

*ASA III/IV-patienter*

Generel anæstesi

Da de hæmodynamiske virkninger af potente opioider kan forventes at være mere udtalte hos ASA III/IV-patienter, bør der udvises forsigtighed ved administration af Remifentanil "Orion" til denne population. Derfor anbefales initial dosisreduktion og efterfølgende titrering til virkning. Der er utilstrækkelige data hos pædiatriske patienter til at fastsætte dosisanbefalinger.

Ved TCI bør der anvendes en lavere initial målkoncentration på 1,5‑4 ng/ml til ASA III- og IV-patienter med efterfølgende titrering til respons.

Hjerteanæstesi

Dosisreduktion af den initiale dosis er ikke nødvendig (se afsnittet "Hjerteanæstesi").

**Administration**

Remifentanil "Orion" er kun beregnet til intravenøs anvendelse og må ikke administreres som en epidural eller intratekal injektion (se pkt. 4.3).

Kontinuerlig infusion af Remifentanil "Orion" skal administreres via kalibreret infusionsudstyr i en i.v.-slange med høj gennemstrømningshastighed eller via en selvstændig i.v.-slange. Denne infusionsslange skal tilsluttes direkte til den venøse kanyle, eller tæt på den, og den skal primes for at minimere det potentielle "døde rum" (se pkt. 6.6).

Der skal udvises forsigtighed for at undgå, at infusionsslangen tillukkes eller kobles fra infusionsslangen, og slangerne skal gennemskylles tilstrækkeligt efter brug for at fjerne rester af Remifentanil "Orion" (se pkt. 4.4). i.v.-slangerne/infusionssystemerne skal fjernes efter brug for at undgå utilsigtet administration.

Remifentanil "Orion" kan også administreres ved målkontrolleret infusion (TCI) ved hjælp af godkendt infusionsudstyr, som har indbygget den farmakokinetiske Minto model med kovariater for alder og fedtfri legemsvægt (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10–23).

Fortynding:

Remifentanil "Orion" kan fortyndes yderligere efter rekonstitution. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Ved manuelt kontrolleret infusion kan Remifentanil "Orion" fortyndes til koncentrationer på 20‑250 µg/ml (50 µg/ml er den anbefalede fortynding til voksne, og 20‑25 µg/ml til pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover).

Til TCI er den anbefalede fortynding af Remifentanil "Orion" 20‑50 µg/ml.

**4.3 Kontraindikationer**

Remifentanil "Orion" er kontraindiceret til epidural og intratekal brug på grund af indholdet af glycin i formuleringen (se pkt. 5.3).

Remifentanil "Orion" er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof, andre fentanylanaloger eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Remifentanil "Orion" er kontraindiceret som eneste stof ved anæstesiindledning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Remifentanil "Orion" må kun administreres i omgivelser fuldt udstyret til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion, og kun af personer med særlig træning i brugen af anæstetika og i genkendelse og behandling af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder genoprettelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion. Denne træning skal omfatte etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation. Da mekanisk ventilerede patienter på intensivafdeling ikke er blevet tilstrækkeligt undersøgt i længere end 3 dage, er der ikke fastlagt evidens for sikkerhed og virkning ved længere behandling. Derfor frarådes brugen af Remifentanil "Orion" til mekanisk ventilerede patienter i mere end 3 dage.

Remifentanil bør ikke anvendes som analgetikum under indgreb, hvor patienterne forbliver ved bevidsthed eller ikke får understøttende ventilation under indgrebet.

Patienter med kendt overfølsomhed over for opioider af en anden klasse kan udvise en overfølsomhedsreaktion efter administration af Remifentanil "Orion". Der bør udvises forsigtighed, inden Remifentanil "Orion" administreres til disse patienter (se pkt. 4.3).

Hurtigt ophør af virkning/overgang til alternativ analgesi

Da virkningen af Remifentanil "Orion" ophører meget hurtigt, vil der ikke være residual opioidaktivitet tilbage 5‑10 minutter efter seponeringen af Remifentanil "Orion". Til patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb, hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika før seponering af Remifentanil "Orion". Muligheden for udvikling af tolerans, hyperalgesi og samtidige hæmodynamiske ændringer bør overvejes ved anvendelse på intensivafdeling. Inden seponering af Remifentanil "Orion" bør der administreres alternative analgetika og sedativa til patienterne i tilstrækkelig tid i forvejen for at få etableret de terapeutiske virkninger af disse stoffer, og undgå hyperalgesi og samtidige hæmodynamiske ændringer. Valget af stoffer, dosis og tidspunkt for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det er relevant for patientens kirurgiske indgreb og niveauet af den forventede postoperative pleje. Når andre opioider administreres som en del af behandlingsregimet ved overgang til alternativ analgesi, skal fordelen ved at give tilstrækkelig postoperativ analgesi altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsdepression med disse stoffer.

Risiko ved samtidig brug af sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af Remifentanil "Orion" og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af disse sedativa forbeholdes patienter, hos hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis der tages beslutning om at ordinere Remifentanil "Orion" samtidig med sedativa, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig.

Patienterne bør følges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste, at patienterne og deres omsorgspersoner gøres opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling og abstinenssyndrom

Gentagen administration med korte intervaller i længere perioder kan føre til udvikling af abstinenssyndrom efter behandlingsophør. Symptomer efter seponering af remifentanil, herunder takykardi, hypertension og agitation, er blevet indberettet med en lav hyppighed ved pludseligt ophør, især efter forlænget administration i mere end 3 dage. I tilfælde med indberetning af sådanne symptomer har genindførelse og aftrapning af infusionen været fordelagtig. Anvendelse af Remifentanil "Orion" til mekanisk ventilerede patienter på intensivafdeling frarådes, hvis behandlingsvarigheden er på mere end 3 dage.

Muskelstivhed - forebyggelse og behandling

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

Remifentanil-induceret muskelstivhed skal behandles i henhold til patientens kliniske tilstand med passende støtteforanstaltninger. Udtalt muskelstivhed under indledning af anæstesien bør behandles ved administration af et neuromuskulært blokerende stof og/eller ekstra hypnotika. Muskelstivhed observeret under anvendelse af remifentanil som analgetikum kan behandles ved at standse eller nedsætte administrationshastigheden af remifentanil. Muskelstivheden ophører inden for minutter efter, at remifentanil-infusionen er seponeret. Alternativt kan der administreres en opioid-antagonist; dette kan imidlertid enten ophæve eller svække den analgetiske virkning af remifentanil.

Respirationsdepression - forebyggelse og behandling

Som med alle potente opioider ledsages dyb analgesi af udtalt respirationsdepression. Derfor må remifentanil kun anvendes steder, hvor der er tilgængelige faciliteter til at overvåge og behandle respirationsdepression. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med respiratorisk dysfunktion og med svært nedsat leverfunktion. Disse patienter kan være lidt mere følsomme over for remifentanils respirationsdeprimerende virkning. Begyndende respirationsdepression skal behandles på passende vis, herunder ved nedsættelse af infusionshastigheden med 50 %, eller midlertidig seponering af infusionen. I modsætning til andre fentanylanaloger er det ikke vist, at remifentanil selv efter langvarig administration forårsager tilbagevendende respirationsdepression. Ved tilstedeværelse af konfunderende faktorer (f.eks. utilsigtet administration af bolusdoser (se afsnittet nedenfor) og samtidig administration af langtidsvirkende opioider), er forekomst af respirationsdepression op til 50 minutter efter seponering af infusionen imidlertid blevet indberettet. Da der er mange faktorer, der kan påvirke den postoperative opvågning, er det vigtigt at sikre fuld bevidsthed og tilstrækkelig spontan vejrtrækning, før patienten flyttes fra opvågningsstuen.

Kardiovaskulære virkninger

Risikoen for kardiovaskulære virkninger, såsom hypotension og bradykardi, der i sjældne tilfælde kan føre til asystoler/hjertestop (se pkt. 4.5 og 4.8), kan reduceres ved at nedsætte infusionshastigheden af Remifentanil "Orion" eller dosis af andre samtidige anæstetika eller ved, efter behov, at anvende infusionsvæsker, vasopressorer eller antikolinergika.

Svækkede, hypovolæmiske, hypotensive og ældre patienter kan være mere følsomme for remifentanils kardiovaskulære virkninger.

Utilsigtet administration

Der kan være en tilstrækkelig mængde remifentanil tilbage i det "døde rum" i i.v.-slanger og/eller kanyler til at forårsage respirationsdepression, apnø og/eller muskelstivhed ved gennemskylning af slangerne med infusionsvæsker eller andre lægemidler. Dette kan undgås ved at administrere Remifentanil "Orion" i en i.v.-slange med en høj gennemstrømningshastighed eller via en selvstændig i.v.-slange, som fjernes, når Remifentanil "Orion" seponeres.

Nyfødte/spædbørn

Der er begrænsede tilgængelige data for anvendelsen til nyfødte/spædbørn under 1 år (se pkt. 4.2 "Nyfødte/spædbørn (under 1 år)" og 5.1).

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

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

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

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

Hvad enten remifentanil gives ved manuel kontrolleret infusion eller ved TCI, nedsætter remifentanil i lighed med andre opioider doserne af inhalations- eller intravenøse anæstetika og benzodiazepiner nødvendige til anæstesi (se pkt. 4.2). Hvis doserne af samtidigt administrerede CNS-deprimerende lægemidler ikke nedsættes, kan patienterne opleve en øget forekomst af bivirkninger forbundet med disse lægemidler.

Sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler: Samtidig administration af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan øge risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-deprimerende virkning. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4.). Samtidig anvendelse af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for en opioid-overdosis, respirationsdepression og død.

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

De kardiovaskulære virkninger af Remifentanil "Orion" (hypotension og bradykardi – se pkt. 4.4 og 4.8) kan forværres hos patienter, der samtidig får lægemidler med hæmmende virkning på hjertet, såsom betablokkere og calciumkanalblokerende lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide. Remifentanil "Orion" bør kun anvendes under graviditeten, hvis den potentielle fordel ved behandling opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om remifentanil udskilles i modermælk hos mennesker. Men da fentanylanaloger udskilles i modermælk hos mennesker, og der blev fundet remifentanil-beslægtet materiale i rottemælk efter dosering med remifentanil, bør ammende mødre tilrådes at ophøre med amning i 24 timer efter administration af remifentanil.

Veer og fødsel

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

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

Mærkning.

Patienten må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner efter anæstesi med remifentanil. Lægen bør afgøre, hvornår disse aktiviteter kan genoptages. Det tilrådes, at patienten ledsages hjem, og at alkoholiske drikke undgås.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigste bivirkninger forbundet med remifentanil er direkte følger af farmakologiske virkninger af en µ-opioid-agonist. Disse bivirkninger ophører i løbet af minutter ved seponering af administrationen eller nedsættelse af administrationshastigheden af remifentanil. Nedenstående hyppigheder defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden: | Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi er blevet indberettet hos patienter, som fik remifentanil i forbindelse med et eller flere anæstetika. |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Ikke kendt: | Lægemiddelafhængighed, abstinenssyndrom |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig: | Stivhed i skeletmuskulaturen |
| Sjælden: | Sedation (under opvågning efter general anæstesi) |
| Ikke kendt: | Krampeanfald |
| **Hjerte** | |
| Almindelig: | Bradykardi |
| Sjælden: | Asystoli/hjertestop som regel efter forudgående bradykardi hos patienter, som fik remifentanil i kombination med andre anæstetika. |
| Ikke kendt: | Atrioventrikulært blok, arytmi |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Meget almindelig: | Hypotension |
| Almindelig: | Postoperativ hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig: | Akut respirationsdepression, apnø, hoste |
| Ikke almindelig: | Hypoksi |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig: | Kvalme, opkastning |
| Ikke almindelig: | Forstoppelse |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig: | Pruritus |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig: | Postoperativ skælven |
| Ikke almindelig: | Postoperative smerter |
| Ikke kendt: | Lægemiddeltolerans |

Seponering af behandling

Efter seponering af remifentanil, er symptomer som takykardi, hypertension og agitation blevet indberettet med en lav hyppighed ved pludseligt ophør, især efter forlænget administration i mere end 3 dage (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Som for alle potente opioid-analgetika vil overdosering manifestere sig som farmakologisk forudsigelige følger af remifentanils virkning. På grund af Remifentanil "Orions" meget korte virkningsvarighed begrænses de mulige skadelige virkninger af overdosering til tiden umiddelbart efter administration af lægemidlet. Der er hurtigt respons på seponering af lægemidlet, og *baseline*-værdierne nås inden for 10 minutter.

I tilfælde af overdosering eller mistanke om overdosering gøres følgende: Afbryd administrationen af Remifentanil "Orion", oprethold frie luftveje, påbegynd assisteret eller kontrolleret ventilation med oxygen og oprethold tilstrækkelig kardiovaskulær funktion. Hvis respirationsdepression er forbundet med muskelstivhed, kan det være nødvendigt at give en neuromuskulær blokker for at lette assisteret eller kontrolleret ventilation. Til behandling af hypotension kan infusionsvæsker, vasopressorer og anden understøttende behandling anvendes.

Ved behandling af svær respirationsdepression og muskelstivhed kan der gives en opioid-antagonist, såsom naloxon, intravenøst som en specifik antidot. Det er usandsynligt, at varigheden af respirationsdepression efter overdosering med Remifentanil "Orion" vil vare længere end virkningsvarigheden af opioid-antagonisten.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, opioid-anæstetika, ATC-kode: N01AH06.

Virkningsmekanisme

Remifentanil er en selektiv µ-opioid-agonist med hurtigt indsættende virkning og meget kort virkningsvarighed. Remifentanils µ-opioid-virkning antagoniseres af narkotiske antagonister, såsom naloxon.

Farmakodynamisk virkning

Histaminprøver hos patienter og raske frivillige har ikke vist stigninger i histamin-niveauet efter administration af bolusdoser af remifentanil på op til 30 µg/kg.

Nyfødte/spædbørn (under 1 år)

I et randomiseret (med forholdet 2:1, remifentanil:halothan), åbent, multicenterstudie med parallelle grupper med 60 nyfødte og spædbørn ≤ 8 uger (gennemsnit 5,5 uger) med ASA fysisk status på I-II, som fik foretaget pyloromyotomi, blev virkningen og sikkerheden af remifentanil (givet som 0,4 µg/kg/min initial, kontinuerlig infusion, samt supplerende doser eller ændringer i infusionshastigheden efter behov) sammenlignet med halothan (givet som 0,4 % med supplerende stigninger efter behov). Vedligeholdelse af anæstesi blev opnået ved yderligere administration af 70 % nitrogenoxid (N2O) og 30 % oxygen. Opvågningstiderne var bedre i remifentanil-gruppen i forhold til halothan-gruppen (ikke signifikant).

Anvendelse af total intravenøs anæstesi (TIVA) - børn fra 6 måneder til 16 år

TIVA med remifentanil ved pædiatrisk kirurgi blev sammenlignet med inhalationsanæstesi i 3 randomiserede, åbne studier. Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kirurgisk indgreb** | **Alder (år), (N)** | **Studiebetingelser (vedligeholdelse)** | **Ekstubering (min)**  **(gennemsnit (SD))** |
| Nedre abdominalt/urologisk kirurgi | 0,5–16  (120) | TIVA: propofol (5–10 mg/kg/time) +  remifentanil (0,125–1,0 µg/kg/min) | 11,8 (4,2) |
| Inhalationsanæstesi:  sevofluran (1,0–1,5 MAC) og remifentanil (0,125–1,0 µg/kg/min) | 15.0 (5.6)  (p < 0.05) |
| ENT-surgery | 4–11  (50) | TIVA: propofol (3 mg/kg/time) + remifentanil (0,5 µg/kg/min) | 11 (3.7) |
| Inhalationsanæstesi: desfluran (1,3 MAC) og N2O-blanding | 9,4 (2,9)  Ikke signifikant |
| Generel eller øre-næse-hals-kirurgi | 2–12  (153) | TIVA: remifentanil (0,2–0,5 µg/kg/min) +  propofol (100–200 µg/kg/min) | Sammenlignelige ekstuberingstider (baseret på begrænsede data) |
|  |  | Inhalationsanæstesi: sevofluran (1–1,5 MAC) + N2O-blanding |

I studiet med nedre abdominal/urologisk kirurgi, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med remifentanil/sevofluran, forekom hypotension signifikant hyppigere med remifentanil/sevofluran, og bradykardi forekom signifikant hyppigere med remifentanil/propofol. I studiet med øre-næse-hals-kirurgi, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med desfluran/dinitrogenoxid, sås en signifikant højere hjertefrekvens i desfluran/nitrogenoxid-gruppen, sammenlignet med remifentanil/propofol og med *baseline*-værdier.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Elimination

Den effektive halveringstid er 3‑10 minutter efter administration af de anbefalede doser af remifentanil. Hos unge raske voksne er den gennemsnitlige clearance af remifentanil 40 ml/min/kg, det centrale fordelingsvolumen er 100 ml/kg og *steady state*-fordelingsvolumenet er 350 ml/kg.

Absorption

Blodkoncentrationen af remifentanil er proportional med den administrerede dosis i hele det anbefalede doseringsinterval. For hver øgning i infusionshastigheden på 0,1 µg/kg/min vil blodkoncentrationen af remifentanil stige med 2,5 ng/ml. Ca. 70 % remifentanil bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Remifentanil er et esterase-metaboliseret opioid, der er følsomt for nedbrydning af uspecifikke blod- og vævsesteraser. Metabolismen af remifentanil resulterer i dannelse af en carboxylsyremetabolit, der er 1/4.600 gange så potent som remifentanil hos hunde. Hos mennesker tyder studier på at al farmakologisk aktivitet er forbundet med moderstoffet. Aktiviteten af denne metabolit er derfor uden klinisk betydning. Halveringstiden af metabolitten er 2 timer hos raske voksne. Hos patienter med normal nyrefunktion elimineres 95 % af remifentanils primære metabolit via nyrerne inden for ca. 7‑10 timer. Remifentanil er ikke substrat for plasmakolinesterase.

Passage via placenta og til mælk

Studier af passage over placenta hos rotter og kaniner viser, at afkommet udsættes for remifentanil og/eller metabolitter heraf under vækst og udvikling. Remifentanil-beslægtet materiale går over i mælken hos diegivende rotter. I et klinisk studie hos mennesker var koncentrationen af remifentanil i fosterblod ca. 50 % af koncentrationen i moderens blod. Arterie-vene-forholdet af remifentanil-koncentrationen hos fosteret var ca. 30 %, hvilket indikerer, at remifentanil metaboliseres hos nyfødte.

Hjerteanæstesi

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

Nedsat nyrefunktion

Den hurtige genopretning fra remifentanil-baseret sedation og analgesi er upåvirket af nyrestatus.

Remifentanils farmakokinetik ændres ikke signifikant hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion, selv ikke efter administration i op til 3 dage på intensivafdeling.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er clearance af carboxylsyremetabolitten nedsat. Hos nogle intensive patienter med moderat/svært nedsat nyrefunktion, kan koncentrationen af carboxylsyremetabolitten være omkring 250 gange større end koncentrationen af remifentanil ved *steady state*. Klinisk tilgængelige data viser, at akkumulation af metabolitten ikke forårsager kliniske relevante µ-opioid-virkninger, selv ikke efter administration af remifentanil-infusion i op til 3 dage til disse patienter. Der er utilstrækkelige data om sikkerheden og den farmakokinetiske profil af metabolitten ved infusion af remifentanil i mere end 3 dage.

Der er ikke evidens for, at remifentanil udskilles under nyreerstatningsbehandling.

Mindst 30 % af carboxylsyremetabolitten udskilles ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatriske patienter

Den gennemsnitlige clearance og *steady state*-fordelingsvolumenet af remifentanil er forøget hos yngre børn, og falder til værdier hos unge, raske voksne ved 17-årsalderen. Eliminationshalveringstiden for remifentanil hos nyfødte er ikke signifikant forskellig fra unge raske voksne. Ændringerne i den analgetiske virkning efter ændringer i infusionshastigheden af remifentanil, forventes at være hurtig og svare til det der ses hos unge raske voksne. Farmakokinetikken af carboxylsyremetabolitten hos pædiatriske patienter fra 2-17 år svarer til farmakokinetikken for voksne efter korrektion for legemsvægtforskelle.

Ældre

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I lighed med visse andre fentanylanaloger øger remifentanil varigheden af aktionspotentialet (APD) i Purkinjefibre isoleret fra hunde. Der var ingen effekt ved koncentrationer på 0,1 mikromolær (38 ng/ml). Effekten ses ved koncentrationer på 1 mikromolær (377 ng/ml) og er statistisk signifikant ved koncentrationer på 10 mikromolær (3.770 ng/ml). Disse koncentrationer er henholdsvis 12 og 119 gange de højeste sandsynlige frie koncentrationer (eller henholdsvis 3 og 36 gange de højeste sandsynlige koncentrationer i fuldblod) efter den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis.

Akut toksicitet

De forventede tegn på µ-opioid-forgiftning sås hos ikke-ventilerede mus, rotter og hunde efter store intravenøse engangsbolusdoser af remifentanil. I disse studier overlevede den mest følsomme art, hanrotter, administration af 5 mg/kg. Hos hunde sås hypoksi-inducerede hjernemikroblødninger, der var reversible inden for 14 dage efter doseringen.

Toksicitet efter gentagne doser

Bolusdoser af remifentanil administreret til ikke-ventilerede rotter og hunde resulterede i respirationsdepression i alle doseringsgrupper og i reversible hjernemikroblødninger hos hunde. Efterfølgende undersøgelser viste, at mikroblødningerne skyldtes hypoksi og ikke specifikt kunne tilskrives remifentanil. Hjernemikroblødninger sås ikke i infusionsstudier hos ikke-ventilerede rotter og hunde, fordi disse studier blev udført med doser, der ikke forårsagede svær respirationsdepression.

Det kan udledes af non-kliniske studier, at respirationsdepression og de hermed forbundne sequelae er den mest sandsynlige årsag til potentielt alvorlige bivirkninger hos mennesker.

Hos hunde gav intratekal administration af glycin-formuleringen alene (dvs. uden remifentanil) anledning til agitation, smerte samt manglende koordination og dysfunktion af bagben. Disse virkninger tilskrives hjælpestoffet glycin. På grund af blods bedre bufferegenskaber, den hurtigere fortynding og den lave glycin-koncentration i remifentanil-formuleringen, har disse fund ingen klinisk relevans ved intravenøs administration af remifentanil.

Reproduktionsstudier

Remifentanil nedsatte fertiliteten hos hanrotter ved daglig injektion i mindst 70 dage. En dosis uden virkning blev ikke fundet. Fertiliteten hos hunrotter blev ikke påvirket. Der blev ikke set teratogene virkninger hos rotter eller kaniner. Administration af remifentanil hos rotter gennem den sidste del af drægtighedsperioden og under diegivningen havde ingen signifikant indvirkning på overlevelse, udvikling og reproduktionsevne hos F1-generationen.

Genotoksicitet

Remifentanil gav ikke anledning til positive fund i en række genotoksicitetsstudier *in vitro* og *in vivo*, bortset fra muselymfomtesten *in vitro*, der faldt positivt ud ved metabolisk aktivering. Da muselymfom-TK-resultaterne ikke blev bekræftet i yderligere prøver *in vitro* og *in vivo*, betragtes behandling med remifentanil ikke at udgøre en genotoksisk risiko for patienter.

Karcinogenicitet

Der blev ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Remifentanil "Orion" bør kun rekonstitueres eller fortyndes med de anbefalede infusionsvæsker (se pkt. 6.6).

Remifentanil "Orion" bør ikke rekonstitueres, fortyndes eller blandes med Ringerlactat injektionsvæske, opløsning eller Ringerlactat og glucose 5 % injektionsvæske, opløsning.

Remifentanil "Orion" bør ikke blandes med propofol i samme infusionspose inden administration.

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

Remifentanil "Orion" bør ikke blandes med andre lægemidler før administration.

**6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas

1 mg hætteglas: 18 måneder.

2 mg hætteglas: 2 år.

5 mg hætteglas: 3 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitutionen er blevet udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Fortyndet opløsning

Alle fortyndede opløsninger af Remifentanil "Orion" injektions- og infusionsvæske bør anvendes med det samme. Eventuel ubrugt fortyndet opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart hætteglas med chlorbutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser

1 mg frysetørret pulver i 2 ml hætteglas i kartoner med 5.

2 mg frysetørret pulver i 2 ml hætteglas i kartoner med 5.

5 mg frysetørret pulver i 10 ml hætteglas i kartoner med 5.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Remifentanil "Orion" tilberedes til intravenøs anvendelse ved at tilsætte henholdsvis 1, 2 eller 5 ml fortyndingsvæske for at få en rekonstitueret opløsning med en koncentration på 1 mg/ml remifentanil. Den rekonstituerede opløsning er klar, farveløs og stort set fri for partikler. Efter rekonstitution skal produktet inspiceres visuelt (hvor det er muligt i forhold til emballagen) for at sikre, at det ikke indeholder partikler, er misfarvet og at emballagen ikke er beskadiget. Hvis sådanne defekter observeres, skal opløsningen kasseres. Det rekonstituerede produkt er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Remifentanil "Orion" bør ikke administreres ved manuelt kontrolleret infusion uden yderligere fortynding til koncentrationer på 20‑250 µg/ml (50 µg/ml er den anbefalede fortynding til voksne og 20‑25 µg/ml er den anbefalede fortynding til pædiatriske patienter på 1 år og derover).

Remifentanil "Orion" bør ikke administreres ved TCI uden yderligere fortynding (20‑50 µg/ml er den anbefalede fortynding ved TCI).

Fortyndingen afhænger af infusionspumpens tekniske kapacitet og patientens forventede behov.

Der kan vælges én af følgende i.v.-væsker til fortynding:

Vand til injektionsvæsker

Glucose 5 % injektionsvæske, opløsning

Glucose 5 % og natriumchlorid 0,9 % injektionsvæske, opløsning

Natriumchlorid 0,9 % injektionsvæske, opløsning

Natriumchlorid 0,45 % injektionsvæske, opløsning

Efter fortynding skal produktet inspiceres visuelt for at sikre, at det er klart, farveløst og praktisk taget fri for partikler, samt at beholderen er ubeskadiget. Hvis der observeres defekter, skal opløsningen kasseres.

Det er blevet påvist, at Remifentanil "Orion" er forligelig med følgende infusionsvæsker, når det administreres via et løbende i.v.-kateter:

Ringerlactat injektionsvæske, opløsning

Ringerlactat og glucose 5 % injektionsvæske, opløsning

Vand til injektionsvæsker kan ikke anvendes, medmindre det justeres med et egnet opløst stof for at opnå isotonicitet. Derfor bør denne fortyndingsvæske kun anvendes, når dette kan garanteres, dvs. når det anvendes i et løbende i.v.-kateter med andre fortyndingsvsæker, der sikrer isotonicitet af den endelige infusion.

Remifentanil "Orion" er forligelig med propofol, når det administreres via et løbende i.v.-kateter. Tabel 6‑11 angiver vejledende infusionshastigheder for Remifentanil "Orion" ved manuel kontrolleret infusion:

Tabel 6. Remifentanil "Orion" infusionshastigheder (ml/kg/time)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Lægemiddelhastighed (µg/kg/min) | Infusionshastighed (ml/kg/time) for opløsninger med koncentrationer på | | | |
| 20 µg/ml  1 mg/50 ml | 25 µg/ml  1 mg/40 ml | 50 µg/ml  1 mg/20 ml | 250 µg/ml  10 mg/40 ml |
| 0,0125 | 0,038 | 0,03 | 0,015 | Anbefales ikke |
| 0,025 | 0,075 | 0,06 | 0,03 | Anbefales ikke |
| 0,05 | 0,15 | 0,12 | 0,06 | 0,012 |
| 0,075 | 0,23 | 0,18 | 0,09 | 0,018 |
| 0,1 | 0,3 | 0,24 | 0,12 | 0,024 |
| 0,15 | 0,45 | 0,36 | 0,18 | 0,036 |
| 0,2 | 0,6 | 0,48 | 0,24 | 0,048 |
| 0,25 | 0,75 | 0,6 | 0,3 | 0,06 |
| 0,5 | 1,5 | 1,2 | 0,6 | 0,12 |
| 0,75 | 2,25 | 1,8 | 0,9 | 0,18 |
| 1,0 | 3,0 | 2,4 | 1,2 | 0,24 |
| 1,25 | 3,75 | 3,0 | 1,5 | 0,3 |
| 1,5 | 4,5 | 3,6 | 1,8 | 0,36 |
| 1,75 | 5,25 | 4,2 | 2,1 | 0,42 |
| 2,0 | 6,0 | 4,8 | 2,4 | 0,48 |

Tabel 7. Remifentanil "Orion" infusionshastigheder (ml/time) for en 20 μg/ml opløsning

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

Tabel 8. Remifentanil "Orion" infusionshastigheder (ml/time) for en 25 μg/ml opløsning

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

Tabel 9. Remifentanil "Orion" infusionshastigheder (ml/time) for en 50 μg/ml opløsning

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

Tabel 10. Remifentanil "Orion" infusionshastigheder (ml/time) for en 250 μg/ml opløsning

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

Tabel 11 angiver ækvivalente koncentrationer af remifentanil i blodet tilnærmet TCI ved forskellige manuelt kontrollerede infusionshastigheder ved *steady state*:

Tabel 11: Koncentrationen af remifentanil i blodet (ng/ml) hos en 70 kg, 170 cm, 40-årig mandlig patient beregnet med den farmakokinetiske Minto model (1997) for forskellige manuelt kontrollerede infusionshastigheder (µg/kg/min) ved *steady state*.

|  |  |
| --- | --- |
| Remifentanil "Orion" infusionshastighed (µg/kg/min) | Remifentanil koncentration i blodet (ng/ml) |
| 0,05 | 1,3 |
| 0,10 | 2,6 |
| 0,25 | 6,3 |
| 0,40 | 10,4 |
| 0,50 | 12,6 |
| 1,0 | 25,2 |
| 2,0 | 50,5 |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 67749

2 mg: 67750

5 mg: 67752

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-