

 27. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Remifentanil "Reig Jofre", pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32102

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Remifentanil "Reig Jofre"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 mg: 1 hætteglas indeholder 1 mg remifentanil (som remifentanilhydrochlorid).

2 mg: 1 hætteglas indeholder 2 mg remifentanil (som remifentanilhydrochlorid).

5 mg: 1 hætteglas indeholder 5 mg remifentanil (som remifentanilhydrochlorid).

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-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver.

pH af den rekonstituerede opløsning: 2,5 til 3,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Remifentanil "Reig Jofre" er et analgetikum til brug ved indledning og/eller vedligeholdelse af generel anæstesi.

Remifentanil "Reig Jofre" er indiceret som analgetikum hos mekanisk ventilerede patienter i alderen 18 år og derover, som er i intensiv behandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Remifentanil "Reig Jofre" må kun gives i omgivelser med udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion og kun af personer med særlig træning i brugen af anæstesimidler og træning i at behandle de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion. Denne træning skal inkludere etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation.**

Kontinuerlig infusion af remifentanil skal gives via en kalibreret pumpe i en infusionsslange med høj gennemstrømningshastighed eller via en selvstændig infusionsslange.

Infusionsslangen tilsluttes direkte til den venøse kanyle eller tæt på den for at minimere det potentielle ”døde rum” (se pkt. 6.6).

Remifentanil kan også gives ved ”*Target Controlled Infusion*” (TCI) ved hjælp af et infusionsaggregat, som har indbygget den farmakokinetiske Minto‑model, således at der korrigeres for alder og ”Lean Body Mass” (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10‑23).

Omhyggelighed kræves med henblik på at undgå, at infusionsslangen tillukkes eller frakobles fra den intravenøse adgang og at infusionsslangerne gennemskylles tilstrækkeligt efter brug for at fjerne rester af remifentanil (se pkt. 4.4).

**Administrationsmetode**

Remifentanil "Reig Jofre" er kun til intravenøs brug og må ikke gives epiduralt eller intrathekalt (se pkt. 4.3).

**Fortynding**

Remifentanil "Reig Jofre" kan fortyndes yderligere efter opløsning (se pkt. 6.3 og pkt. 6.6).

Ved manuel styret infusion kan Remifentanil "Reig Jofre" fortyndes til 20‑250 µg/ml (50 µg/ml anbefales til voksne og 20‑25 µg/ml til børn på 1 år og derover).

Ved TCI er den anbefalede fortynding af Remifentanil "Reig Jofre" 20‑50 µg/ml (se pkt. 6.6)

**4.2.1 Generel anæstesi**

Remifentanil "Reig Jofre" doseres individuelt efter patientrespons. Særlige doseringsvejledninger til patienter, som gennemgår hjertekirurgi er angivet i pkt. 4.2.2 nedenfor.

**4.2.1.1 Voksne**

Manuelt styret infusion

Følgende tabel giver en oversigt over initial injektion, infusionshastighed og doseringsinterval.

*Doseringsvejledning for voksne*

| INDIKATION | BOLUSINJEKTION(μg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION(μg/kg/min) |
| --- | --- | --- |
|  |  | Initialdosis | Doserings-interval |
| Anæstesiindledning | 1(givet over mindst30 sekunder) | 0,5-1 | - |
| Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter• Nitrogenoxid (66 %)• Isofluran (initialdosis 0,5 MAC)• Propofol (initialdosis 100 μg/kg/min) | 0,5-10,5-10,5-1 | 0,40,250,25 | 0,1-20,05-20,05-2 |

Remifentanil "Reig Jofre" skal gives over mindst 30 sekunder ved behov for langsom bolusinjektion.

Remifentanil reducerer den nødvendige mængde hypnotikum til vedligeholdelse af anæstesien væsentligt ved de ovenfor anbefalede doser. Derfor bør isofluran og propofol gives som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk effekt som f.eks. hypotension og bradykardi (se *Samtidig medicinering* under *Generel anæstesi*).

Der foreligger ingen oplysninger til anbefaling af dosering ved samtidig brug af andre hypnotika end dem der er anført i tabellen med remifentanil.

*Anæstesiindledning*

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

*Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter*

Efter endotracheal intubation bør infusionshastigheden af Remifentanil "Reig Jofre" nedsættes, som angivet i tabellen ovenfor, afhængigt af anæstesiteknik. På grund af remifentanils hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed kan administrationshastigheden under anæstesi titreres opad med 25 % til 100 % ad gangen eller nedad med 25 % til 50 % ad gangen hvert 2. til 5. minut for at opnå det ønskede niveau af µ‑opioid‑respons. Ved overfladisk anæstesi kan supplerende, langsomme bolusinjektioner gives hvert 2. til 5. minut.

*Anæstesi til patienter i narkose, med spontan vejtrækning og sikret luftvejspassage (f.eks. larynxmaske)*

Der vil sandsynligvis forekomme respirationsdepression hos patienter i narkose, som har spontan vejrtrækning og sikret luftvejspassage. Det kræver særlig opmærksomhed at justere dosis til den enkelte patient, og assisteret ventilation kan blive nødvendig. Den anbefalede initiale infusionshastighed til supplerende anæstesi 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 anbefales ikke til patienter i narkose, som har spontan vejrtrækning.

Remifentanil bør ikke anvendes som analgetikum ved anæstesi, hvor patienterne forbliver ved bevidstheden eller ikke får understøttende ventilation.

*Samtidig medicinering*

Remifentanil nedsætter de nødvendige mængder eller doser af inhalations-anæstetika, hypnotika og benzodiazepiner (se pkt. 4.5).

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

Vejledning for seponering/behandling umiddelbart postoperativt:

Virkningen af remifentanil ophører meget hurtigt, og der vil 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 "Reig Jofre". Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den maksimale effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetikum bør tilpasses det operative indgreb og niveauet af den postoperative pleje.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet administration af rester af Remifentanil "Reig Jofre" i IV-slanger og -kanyler (se pkt. 4.4).

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

I pkt. 4.2.3gives nærmere vejledning om mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling.

Hos patienter, som trækker vejret spontant, bør remifentanils infusionshastighed initialt 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 "Reig Jofre" bør kun gives i omgivelser med udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion og under nøje opsyn af personer med særlig træning i genkendelsen og behandlingen af de respiratoriske virkninger ved potente opioider.

Det kan ikke anbefales at give bolusinjektioner af remifentanil til behandling af postoperative smerter hos patienter, der trækker vejret spontant.

Administration ved TCI

*Indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter*

Under indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør Remifentanil "Reig Jofre" TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret hypnotikum (jf. tabel 1 ”Doseringsvejledning for voksne”). Denne kombination er tilstrækkelig til at opnå bedøvelse med henblik på operation, der som regel kan udføres ved koncentrationer af remifentanil på 3‑8 ng/ml i blodet. Der bør titreres efter patientens individuelle behov. Særlige operationer kan kræve koncentrationer på op til 15 ng/ml remifentanil i blodet.

Ved den anbefalede dosering af remifentanil reduceres behovet for andre hypnotika. Derfor skal isofluran og propofol gives som anbefalet, så en øget hæmodynamisk effekt, som f.eks. hypotension og bradykardi, undgås (se tabellen i Doseringsvejledning for voksne pkt. 4.2.1.1).

Vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod ved manuel styret infusion, se pkt. 6.6, tabel 6.

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

*Vejledning for seponering/behandling umiddelbart postoperativt*

Når TCI infusion afbrydes efter operation eller koncentrationen nedsættes, vil spontan respiration sandsynligvis påbegyndes ved beregnede remifentanilkoncentrationer på 1‑2 ng/ml . Som ved manuel styret infusion skal længerevarende smertelindring igangsættes inden operationens ophør (se Retningslinjer for seponering under Administration ved manuelt styret infusion i pkt. 4.2.1.1).

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

**4.2.1.2 Pædiatriske patienter (1‑12 år)**

Remifentanil bør ikke administreres samtidig med et intravenøst anæstetika til induktion af anæstesi, da det ikke er undersøgt i detaljer.

TCI er heller ikke undersøgt hos børn, og administration af Remifentanil "Reig Jofre" ved TCI kan derfor ikke anbefales til børn.

Remifentanil "Reig Jofre" skal administreres **over mindst 30 sekunder,** når det gives som bolusinjektion.

Kirurgi bør tidligst påbegyndes 5 minutter efter Remifentanil "Reig Jofre"‑infusionens start, hvis der ikke samtidig er givet en bolusdosis. Ved administration af nitrogenoxid (70 %) og remifentanil alene bør den typiske vedligeholdelseshastighed være mellem 0,4 og 3 µg/kg/min, og selvom det ikke er specifikt undersøgt, antyder data hos voksne, at 0,4 µg/kg/min er en passende starthastighed. Barnet monitoreres og dosis titreres, så dybden af analgesien svarer til det kirurgiske indgreb.

Induktion af anæstesi

Anvendelse af reminfentanil til induktion af anæstesi hos patienter i alderen 1 til 12 år anbefales ikke, da der ikke er data tilgængelige for denne patientpopulation.

Vedligeholdelse af anæstesi

Følgende doser af remifentanil anbefales til vedligeholdelse af anæstesi:

DOSERINGSVEJLEDNING FOR PÆDIATRISKE PATIENTER (1-12 ÅR)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LEDSAGENDEANÆSTESIMIDDEL\* | BOLUSINJEKTION(μg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION(μg/kg/min) |
|  |  | Initialhastighed | Typiskevedligeholdelses-hastigheder |
| Halothan(initialdosis 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 til 1,3 |
| Sevofluran(initialdosis 0,3 MAC)Isofluran(initialdosis 0,5 MAC) | 11 | 0,250,25 | 0,05 til 0,90,06 til 0,9 |

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

Samtidig medicinering

Ved de ovenfor anbefalede doser 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 effekt som f.eks. hypotension og bradykardi. Der er ingen tilgængelige data vedrørende doseringsanbefalinger for samtidig brug af andre hypnotika end dem, der er anført i tabellen med remifentanil (se pkt. 4.2.1.1 Voksne - Samtidig medicinering).

Vejledning for behandling af patienter umiddelbart postoperativt

*Etablering af alternativ analgesi før afbrydelse af Remifentanil "Reig Jofre"*

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

**4.2.1.3 Nyfødte/spædbørn (under 1 år)**

Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanil til nyfødte og spædbørn (under 1 år; se pkt. 5.1). Den farmakokinetiske profil af remifentanil hos nyfødte/spædbørn (under 1 år) er, efter korrektion for legemsvægt, sammenlignelig med voksne (se pkt. 5.2). Da der er utilstrækkelige kliniske data, kan administration af Remifentanil "Reig Jofre" ikke anbefales til denne aldersgruppe.

Total intravenøs anæstesi (TIVA): Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanil til

brug for TIVA hos spædbørn (se pkt. 5.1) og utilstrækkelige klinisk data til at kunne fastsætte doseringsanbefalinger.

**4.2.2 Hjerteanæstesi**

Manuel styret infusion

DOSERINGSVEJLEDNING FOR HJERTANÆSTESI

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| INDIKATION | BOLUSINJEKTION(μg/kg) | KONTINUERLIG INFUSION(μg/kg/min) |
|  |  | Initialhastighed | TypiskeInfusions-hastigheder |
| Intubation | Anbefales ikke | 1 | - |
| Vedligeholdelse af anæstesi i ventilerede patienter* Isofluran

(initialdosis 0,4 MAC)* Propofol

(initialdosis 50 μg/kg/min)Fortsættelse af postoperativ analgesi før ekstubering | 0,5 til 10,5 til 1Anbefales ikke | 111 | 0,003 til 40,01 til 4,30 til 1 |

*Indledning af anæstesi*

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

*Vedligeholdelse af anæstesi*

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

*Samtidig medicinering*

Ved de ovenfor anbefalede doser 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 effekt som f.eks. hypotension og bradykardi. Der er ingen tilgængelige data om doseringsanbefalinger ved samtidig brug af andre typer hypnotika end dem, der er anført i tabellen med remifentanil (se pkt. 4.2.1.1 Voksne - Samtidig medicinering).

Vejledning i postoperativ håndtering af patienter

*Fortsættelse af postoperativ analgesi med Remifentanil "Reig Jofre" før ekstubering*

Ved overflytning af patienten til det postoperative overvågningsafsnit anbefales det at infusionen af remifentanil fortsættes ved samme hastighed som ved afslutningen af operationen. Ved ankomst til overvågningsafsnittet bør niveauet af analgesi og sedation omhyggeligt monitoreres, og infusionshastigheden af remifentanil skal justeres, så den svarer til patientens behov (se desuden pkt. 4.2.3 Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling).

*Etablering af alternativ analgesi før seponering af Remifentanil "Reig Jofre"*

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

Vejledning ved seponering af Remifentanil "Reig Jofre"

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

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

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

Administration ved TCI (Target Controlled Infusion)

*Indledning og vedligeholdelse af anæstesi*

Ved indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede voksne patienter bør Remifentanil "Reig Jofre" TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret hypnotikum (se tabel i afsnittet Doseringsvejledning for hjerteanæstesi pkt. 4.2). Denne kombination giver sædvanligvis en tilstrækkelig bedøvelse til hjerteoperation dog ved en højere koncentration af remifentanil end ved almindelig operation. Koncentrationer i blod op til 20 ng/ml har været anvendt i kliniske studier med titrering til individuelt patientrespons. Ved den anbefalede dosering nedsættes behovet for supplerende bedøvelse til opretholdelse af anæstesi. Derfor bør isofluran og propofol gives som anbefalet, så en øget hæmodynamisk effekt, som f.eks. hypotension og bradykardi, undgås (se tabel og afsnittet Samtidig medicinering under Hjerteanæstesi pkt. 4.2.2).

Information vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod under manuel styret infusion ses i pkt. 6.6.

*Vejledning vedrørende seponering/behandling umiddelbart postoperativt*

Når TCI infusion afbrydes efter operation, eller koncentrationen nedsættes, vil spontan respiration sandsynligvis påbegyndes ved en koncentration på 1‑2 ng/ml remifentanil i blodet. Som ved manuel styret infusion skal længerevarende smertelindring igangsættes inden operationens ophør (se Vejledning ved seponering af Remifentanil "Reig Jofre" under Manuelt styret infusion i afsnittet Hjerteanæstesi pkt. 4.2.2).

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, kan administration af Remifentanil "Reig Jofre" ved TCI ikke anbefales til smertelindring efter operation.

*Pædiatriske patienter (1‑12 år)*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at fastslå en anbefalet dosis til brug under hjerteoperation.

**4.2.3 Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling**

Remifentanil "Reig Jofre" kan anvendes til at give analgesi til mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling. Sedativa bør gives ved behov.

Remifentanil er i velkontrollerede kliniske studier undersøgt hos mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling op til tre døgn. Patienterne blev ikke undersøgt i mere end 3 døgn og derfor kan sikkerhed og virkning ved længere tids behandling ikke bekræftes. Derfor kan behandling med Remifentanil "Reig Jofre" i mere end 3 dage ikke anbefales.

Remifentanil ved TCI er ikke undersøgt hos patienter i intensiv behandling, og administration af Remifentanil "Reig Jofre" ved TCI kan derfor ikke anbefales til disse patienter.

Til voksne anbefales, at Remifentanil "Reig Jofre" initieres med en infusionshastighed på 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/time) til 0,15 mikrogram/kg/min (9 mikrogram/kg/time). For at opnå det ønskede niveau af sedation og analgesi bør infusionshastigheden øges gradvist i trin på 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/time). Der bør gå mindst 5 minutter mellem dosisjusteringer. Patienten bør jævnligt evalueres med henblik på justering af Remifentanil "Reig Jofre"s infusionshastighed. Hvis der er nået en infusionshastighed på 0,2 mikrogram/kg/min (12 mikrogram/kg/time), og der er behov for sedation, anbefales igangsætning af anden sederende behandling (se nedenfor). Doseringen af det sedative stof bør titreres således, at det ønskede niveau af sedation opnås. Hvis yderligere analgetika er nødvendig, kan infusionshastigheden af remifentanil øges i trin af 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/time).

Følgende tabel opsummerer den initiale infusionshastighed og den typiske dosering for analgesi hos den enkelte patient.

DOSERINGSVEJLEDNING FOR INTENSIV BEHANDLING MED REMIFENTANIL "REIG JOFRE"

| **KONTINUERLIG INFUSION****µg/kg/min (µg/kg/time)** |
| --- |
| **Initialhastighed** | **Typiske infusionshastigheder** |
| 0,1 (6) til 0,15 (9) | 0,006 (0,36) til 0,74 (44,4) |

Bolusinjektioner anbefales ikke ved intensiv behandling.

Remifentanil "Reig Jofre" reducerer behovet for anden samtidig sederende behandling. Sædvanlige startdoser for anden sederende behandling fremgår i nedenstående tabel.

**Anbefalet startdosis af anden sederende behandling, om nødvendigt**

| **Sedativ** | **Bolusinjektion (mg/kg)** | **Infusion (mg/kg/time)** |
| --- | --- | --- |
| PropofolMidazolam | Op til 0,5Op til 0,03 | 0,50,03 |

For at kunne titrere de enkelte lægemiddelstoffer individuelt, bør sedative lægemidler ikke klargøres som én blanding i den samme infusionspose.

*Supplerende analgesi til mekanisk ventilerede patienter, der gennemgår smertevoldende indgreb*

Det kan være nødvendigt at øge infusionshastigheden for at give yderligere smertelindring hos patienter, der gennemgår smertevoldende og/eller behandlingskrævende indgreb, som f.eks. endotrakealsugning, sårforbinding eller fysioterapi. En infusionshastighed på mindst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/time) anbefales fra mindst 5 min. før start af smertevoldende indgreb. Hvis patienten har yderligere behov for analgesi, kan dosis øges med 25‑50 % hver 2. til 5. min. En gennemsnitlig infusionshastighed på 0,25 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/time) med maksimalt 0,75 mikrogram/kg/min (45 mikrogram/kg/time) er blevet anvendt som supplerende analgesi i forbindelse med behandlingskrævende indgreb.

*Etablering af alternativ analgesi før seponering af Remifentanil "Reig Jofre"*

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid‑virkning 5‑10 minutter efter seponering uanset varigheden af infusionen. Mulighed for udvikling af tolerance og hyperalgesi bør overvejes ved administration af Remifentanil "Reig Jofre". Derfor bør der inden seponering gives analgetika og sedativa for at undgå hyperalgesi og deraf følgende hæmodynamiske forandringer. Disse lægemidler bør gives tilstrækkelig tid i forvejen til at opnå den terapeutiske effekt. Mulighederne for analgesi omfatter bl.a. langtidsvirkende peroral behandling, intravenøs behandling eller lokalanalgesi, der varetages af sygeplejersken eller patienten selv. Behandlingen bør altid tilpasses den enkelte patients behov efterhånden som infusionen af remifentanil reduceres. Det anbefales derfor, at valg af analgetika, dosis og tidspunktet for administrationen planlægges inden seponering af remifentanil.

Som med andre µ‑opioid‑agonister er der mulighed for toleransudvikling ved længere tids anvendelse.

*Vejledning for ekstubering og seponering af Remifentanil "Reig Jofre"*

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

Efter ekstubering bør infusionshastigheden reduceres med 25 % i intervaller af mindst 10 minutters varighed inden infusionen afbrydes. Ved udtrapning af respiratoren bør Remifentanil "Reig Jofre"-infusionen ikke øges, og der bør kun titreres nedad, om nødvendigt suppleret med alternativ analgetisk behandling.

IV‑kanylen bør fjernes eller renses efter seponering af Remifentanil "Reig Jofre", for at undgå efterfølgende, utilsigtet administration.

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

**4.2.3.1 Pædiatriske patienter i intensiv behandling**

Der er ingen tilgængelige data for anvendelse til intensive patienter under 18 år.

**4.2.3.2 Patienter med nedsat nyrefunktion i intensiv behandling**

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

**4.2.4 Særlige patientgrupper**

**4.2.4.1 Ældre (over 65 år)**

*Generel anæstesi*

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

Følsomheden overfor Remifentanil "Reig Jofre" er større hos ældre patienter. Derfor bør den initiale target‑koncentration ved TCI være 1,5‑4 ng/ml med efterfølgende titrering til respons.

*Hjerteanæstesi*

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

*Intensiv behandling*

Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se pkt. 4.2.3).

**4.2.4.2 Overvægtige patienter**

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

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

**4.2.4.3 Nedsat nyrefuktion**

På baggrund af studier udført til dato er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette gælder også for patienter i intensiv behandling.

**4.2.4.4 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 respirationsdæmpende virkning (se pkt. 4.4). Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil titreres efter behov.

**4.2.4.5 Neurokirurgi**

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

**4.2.4.6 ASA III/IV‑patienter**

*Generel anæstesi*

Da de hæmodynamiske virkninger af potente opioider kan forventes at være mere udtalte hos ASA III/IV‑patienter, bør der udvises forsigtighed ved administration af Remifentanil "Reig Jofre" til denne patientgruppe. Derfor anbefales initial dosisreduktion og efterfølgende titrering i henhold til effekt. Der er ikke tilstrækkelige data til at give en dosisanbefaling for børn.

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

*Hjerteanæstesi*

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

**4.3 Kontraindikationer**

Remifentanil "Reig Jofre" er kontraindiceret til epidural og intrathekal brug på grund af indholdet af glycin.

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

Brug af Remifentanil "Reig Jofre" som eneste stof ved anæstesiindledning er kontraindiceret.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Remifentanil "Reig Jofre" må kun administreres i omgivelser med udstyr til overvågning og under­støttelse af den respiratoriske og kardiovaskulære funktion og kun af personer med særlig træning i brugen af anæstesimidler og i genkendel­sen og behandlingen af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder genoprettelse af hjerte-/lungefunktion. Sådan træning skal inklu­dere etablering og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventila­tion. Remifentanil "Reig Jofre" bør ikke anvendes i mere end 3 døgn til mekanisk ventilerede patienter på intensiv afdeling.**

**Patienter med kendt overfølsomhed over for opioider af en anden klasse kan udvise en overfølsomhedsreaktion efter administration af remifentanil. Forsigtighed bør udvises, inden Remifentanil "Reig Jofre" administreres hos disse patienter (se pkt. 4.3).**

Hurtigt ophør af virkning/overgang til alternativ analgesi

**Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid‑virkning 5‑10 minutter efter seponering. Ved kirurgisk indgreb hvor postoperative smerter forventes, bør der gives analgetika før seponeringen af remifentanil. Ved anvendelse på intensivafdelinger bør muligheden for udvikling af tolerance og hyperanalgesi, og deraf følgende hæmodynamiske forandringer, overvejes. Inden seponering bør alternative analgetika og sedativa administreres til patienten. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den terapeutiske effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetika, dosis og tidspunktet for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det svarer til det kirurgiske indgreb og niveauet af postoperativ pleje. Når andre opioider gives 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 "Reig Jofre" og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedering, 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 "Reig Jofre" 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 sedering. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste, at patienterne og deres plejepersoner 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, f.eks. takykardi, hypertension og agitation, som følge af seponering af remifentanil "Reig Jofre" ved brat ophør (specielt efter forlænget administration i mere end 3 dage) er sjældent set. I de indberettede tilfælde har genindførelse og aftrapning af infusion været til gavn. Remifentanil "Reig Jofre" bør ikke anvendes til behandling af intensive patienter med mekanisk ventilation i mere end 3 dage.

Muskelstivhed - forebyggelse og behandling

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

Remifentanil‑induceret muskelstivhed behandles symptomatisk efter patientens kliniske tilstand. Udtalt muskelstivhed under anæstesiindledningen behandles ved indgift af et neuromuskulært blokerende stof og/eller ekstra hypnotikum. Muskelstivhed opstået under anvendelse af remifentanil som analgetikum kan behandles ved at standse eller nedsætte administrationshastigheden af remifentanil. Muskelstivheden ophører inden for minutter efter, at remifentanilinfusionen er afbrudt. Alternativt kan gives en opioid‑antagonist; imidlertid kan dette enten ophæve eller svække den analgetiske virkning af remifentanil.

Respirationsdepression - forebyggelse og behandling

Som med alle potente opioider ledsages dyb analgesi af udtalt respirationsdepression. Derfor må remifentanil kun anvendes steder, hvor der er tilgængeligt udstyr til at overvåge og behandle respirationsdepression. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med respiratorisk dysfunktion. Begyndende respirationsdepression skal behandles på passende vis herunder ved nedsættelse af infusionshastigheden med 50 % eller midlertidig afbrydelse af infusionen. I modsætning til andre fentanylanaloger er det ikke vist, at remifentanil selv efter langvarig indgift forårsager tilbagevendende respirationsdepression. Men da den postoperative opvågning afhænger af mange faktorer, er det vigtigt at sikre fuld bevidsthed og tilstrækkelig spontan ventilation, før patienten flyttes fra opvågningsstuen.

Kardiovaskulære virkninger

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

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

Utilsigtet administration

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

Nyfødte/spædbørn

Der er begrænsede data tilgængelig om brug hos nyfødte/spædbørn under 1 år (se pkt. 4.2.1.3 og pkt. 5.1).

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

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

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

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

Uanset om remifentanil gives ved manuel styret infusion eller ved TCI, nedsætter remifentanil i lighed med andre opioider den dosis af inhalations- og intravenøse anæstesimidler og benzodiazepiner, der er påkrævet til anæstesi (se pkt. 4.2).

Hvis dosis af samtidigt indgivne CNS-deprimerende lægemidler ikke nedsættes, kan en øget bivirkningsfrekvens forårsaget af disse midler forekomme.

Sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedering, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) forhøjer risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

Administration af remifentanil sammen med serotonerge lægemidler, såsom selektive serotonin-genoptagshæmmere (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI’ere), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI’ere) eller monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan 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 kan forværres hos patienter, der samtidig får medicin med hæmmende virkning på hjertet, såsom betablokkere og calciumantagonister.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide. Remifentanil "Reig Jofre" bør kun anvendes under graviditeten, hvis behandlingsindikatio­nen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

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

For en oversigt over resultaterne af reproduktiontokscitetsunderøgelsen henvises til pkt. 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata.

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 placenta, og fentanyl‑analoger 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).

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 var koncentrationen af remifentanil i fosterblod ca. 50 % af moderens. Arterie‑vene‑forholdet af remifentanilkoncentrationen hos fosteret er ca. 30 %, hvilket indikerer, at remifentanil nedbrydes hos nyfødte.

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

Mærkning.

Remifentanil "Reig Jofre" påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

Patienten bør ikke køre 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**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

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 afbrydelse af administration eller nedsættelse af administrationshastigheden af remifentanil. Nedenstående hyppigheder defineres som meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1000) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Liste over biverkninger i tabelform

**Immunsystemet**

|  |  |
| --- | --- |
| Sjælden: | Allergiske reaktioner, hunder anafylaksi hos patienter, som fik remifentanil i forbindelse med et eller flere anæ-stesimidler. |

**Psykiske forstyrrelser**

|  |  |
| --- | --- |
|  Ikke kendt: | Narkomani, abstinenssyndrom |

**Nervesystemet**

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

**Hjerte**

|  |  |
| --- | --- |
| Almindelig: | Bradykardi |
| Sjælden: | Asystole/hjertestop som regel efter forudgående bradykardi hos patienter, som fik remifentanil i forbindelse med et eller flere anæstesimidler. |
| Ikke kendt: | AV‑blok, arytmi |

**Vaskulære sygdomme**

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig: | Hypotension |
| Almindelig:  | Postoperativ hypertension |

**Luftveje, thorax og mediastinum**

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

**Mave-tarm-kanalen**

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig: | Kvalme, opkastning |
| Ikke almindelig: | Obstipation |

**Hud og subkutane væv**

|  |  |
| --- | --- |
| Almindelig: | Kløe |

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

|  |  |
| --- | --- |
| Almindelig:  | Postoperativ skælven |
| Ikke almindelig: | Postoperative smerter |
| Ikke kendt: | Toleransudvikling |

Seponering af behandling

Efter seponering af remifentanil er symptomer som takykardi, hypertension og uro set sjældent efter brat ophør, specielt efter langvarig 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

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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

Håndtering

Ved overdosering eller mistanke om overdosering gøres følgende:

Afbryd administration af Remifentanil "Reig Jofre", oprethold frie luftveje, påbegynd assisteret eller kontrolleret ventilation med ilt og oprethold adækvat 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 en opioid‑antagonist, som f.eks. naloxon, gives intravenøst som antidot. Det er usandsynligt, at varigheden af respirationsdepression efter overdosering med Remifentanil "Reig Jofre" vil vare længere end virkningsvarigheden af opioid‑antagonisten.

**4.10 Udlevering**

A§4 NB (kopieringspligtigt; kun til sygehuse eller efter ordination af læger med speciale i anæstesiologi).

Udlevering sker efter bestemmelser for lægemidler i udleveringsgruppe A§4.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 AH 06. Opioid-anæstetika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Histaminbestemmelser hos patienter og raske frivillige har ikke vist stigninger i histaminkoncentrationen efter indgift af bolusdoser af remifentanil på op til 30 µg/kg.

Klinisk effekt og sikkerhed

*Pædiatisk befolkning*

*Nyfødte/spædbørn (under 1 år)*

I et randomiseret (med forholdet 2:1, remifentanil:halothan), åbent, parallelgruppe, multicenter‑studie med 60 nyfødte og spædbørn under 8 uger (middelværdi 5,5 uger) med ASA Physical Status I & II og som fik foretaget pyloromyotomi, blev virkningen og sikkerheden af remifentanil (0,4 µg/kg/min initial, kontinuerlig infusion, samt supplerende doser eller ændringer i infusionshastigheden efter behov) sammenlignet med halothan (0,4 % med supplerende forøgelser efter behov). Vedligeholdelse af anæstesi blev opnået ved yderligere administration af 70 % nitrogenoxid (N2O) og 30 % oxygen. Opvågningstiden var bedret i remifentanil-gruppen i forhold til halothan-gruppen (ikke signifikant).

*Total intravenøs anæstesi (TIVA) - børn i alderen fra 6 måneder til 16 år*

TIVA med remifentanil ved pædiatriske operationer var i 3 randomiserede, åbne, studier sammenlignelig med inhalations‑anæstesi. Resultaterne er sammenfattet i tabellen nedenfor.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kirurgisk indgreb** | **Alder (år), (N)** | **Studiebetingelser (vedligeholdelse)** | **Ekstubation (min)** **(middelværdi (SD))** |
| Nedre abdominale/urologiske operationer | 0,5‑16 (120) | TIVA: propofol (5‑10 mg/kg/time) + remifentanil (0,125‑1,0 μg/kg/min)  | 11,8 (4,2) |
| Inhalations‑anæstesi: sevofluran (1,0‑1,5 MAC) og remifentanil (0,125‑1,0 μg/kg/min) | 15,0 (5,6)(p < 0,05) |
| Otorhinolaryngologiske operationer | 4‑11(50) | TIVA: propofol (3 mg/kg/time) + remifentanil (0,5 μg/kg/min) | 11 (3,7) |
| Inhalations‑anæstesi: desfluran (1,3 MAC) og N2O‑blanding | 9,4 (2,9)Ikke signifikant |
| Generelle eller otorhinolaryngologiske operationer | 2‑12 (153) | TIVA: remifentanil (0,2‑0,5 μg/kg/min) + propofol (100‑200 μg/kg/min) | Sammenlignelig ekstubationstid (baseret på begrænsede data) |
|  |  | Inhalations‑anæstesi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N2O‑blanding |

I studiet med nedre abdominale/urologiske operationer, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med remifentanil/sevofluran, forekom hypotension signifikant hyppigere ved remifentanil/sevofluran. Bradykardi forekom signifikant hyppigere i forbindelse med remifentanil/propofol. I studiet med otorhinolaryngologiske operationer, hvor remifentanil/propofol blev sammenlignet med desfluran/nitrogenoxid, blev en signifikant højre hjertefrekvens set hos personer, som fik desfluran/nitrogenoxid, sammenlignet med remifentanil/propofol og *baseline*‑værdierne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Elimination

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

Absorption

Blodkoncentrationen af remifentanil er proportional med den indgivne 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 esterasemetaboliseret opioid, der er følsomt for nedbrydning af uspecifikke blod- og vævsesteraser. Nedbrydningen af remifentanil resulterer i dannelse af en carboxylsyremetabolit, der er 4.600 gange mindre potent end remifentanil hos hunde. Hos mennesker tyder studier på at al farmakologisk aktivitet skyldes remifentanil. 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.

Hjerteanæstesi

Clearance af remifentanyl er reduceret med ca. 20 % ved brug af hypotermisk (28o C) kardiopulmonær bypass. Fald i legemstemperatur nedsætter eliminationsclearance med 3 % per grad celcius.

Nedsat nyrefunktion

Virkningen af remifentanil efter sedation og analgesi ophører meget hurtigt og påvirkes ikke af nyrefunktionen.

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

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er clearance af carboxylsyremetabolitten nedsat. Hos nogle intensive patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion, kan koncentrationen af carboxylsyremetabolitten overstige koncentrationen af remifentanil ved steady‑state 250 gange. Kliniske data tyder ikke på, at akkumulation af metabolitten forårsager kliniske relevante µ‑opioid‑virkninger, heller ikke efter administration af remifentanil infusion i op til 3 døgn til disse patienter. Tilstrækkelige data om den farmakokinetiske profil og sikkerheden af metabolitten ved infusion af remifentanil i mere end 3 døgn er ikke tilgængelige.

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

Mindst 30 % af carboxylsyremetabolitten udskilles ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatriske patienter

Den gennemsnitlige clearance og steady‑state fordelingsvolumen af remifentanil er forøget hos mindre børn og falder til værdier hos unge, raske voksne ved 17 års alderen. Eliminationshalveringstiden for remifentanil hos nyfødte er ikke signifikant forskellig fra unge raske voksne. Ændringerne i den analgetiske effekt efter ændringer i infusionshastigheden af remifentanil, forventes at være hurtig og svare til det der ses hos unge raske voksne. Farmakokinetikken af carboxylsyremetabolitten hos børn 2‑17 år svarer til voksne efter korrektion for legemsvægt.

Ældre

Sammenlignet med unge patienter er clearance af remifentanil en anelse nedsat 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 og derefter omhyggeligt titreres efter den enkelte patients behov.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I lighed med visse andre fentanylanaloger øger remifentanil varigheden af aktionspotentialet (SDP) 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, indgift af 5 mg/kg. Hos hunde sås hypoxi‑inducerede hjernemikroblødninger, der var reversible inden for 14 dage efter doseringen.

Toksicitet efter gentagne doser

Bolusdoser af remifentanil givet til ikke‑ventilerede rotter og hunde resulterede i respirationsdepression i alle doseringsgrupper og i reversible hjernemikroblødninger hos hunde. Efterfølgende studier viste, at mikroblødningerne skyldtes hypoxi og ikke specifikt kunne tilskrives remifentanil. Hjernemikroblødninger sås ikke i infusionsstudier hos ikke‑ventilerede rotter og hunde, fordi disse studier fandt sted med doser, der ikke gav svær respirationsdepression.

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

Hos hunde gav intrathekal indgift af glycinformuleringen alene (dvs. uden remifentanil) anledning til agitation, smerte samt manglende koordinering og dysfunktion af bagben. Disse virkninger tilskrives glycinhjælpestoffet. På grund af blods bedre bufferegenskaber, den hurtigere fortynding og den lave glycin‑koncentration i Remifentanil "Reig Jofre"‑formuleringen, har disse fund ingen klinisk relevans ved intravenøs administration af Remifentanil "Reig Jofre".

Reproduktionsstudier

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

Genotoksicitet

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

Karcinogenicitet

Der blev ikke udført langtidskarcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Saltsyre 37 % (pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Remifentanil "Reig Jofre" må kun rekonstitueres og fortyndes med de anbefalede infusionsvæsker (se pkt. 6.6).

Bør ikke rekonstitueres, fortyndes eller blandes med Ringerlactat‑opløsning til injektion eller Ringerlactat og 5 % glucoseopløsning til injektion.

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

Se pkt. 6.6 for kompatibilitet ved administration via løbende i.v. kateter.

Det anbefales ikke at give Remifentanil "Reig Jofre" via samme intravenøse adgang som blod/serum/­plasma, idet uspecifikke esteraser i blodprodukter kan medføre hydrolyse af remifentanil til den inaktive metabolit.

Remifentanil "Reig Jofre" bør ikke blandes med andre lægemidler før administration.

**6.3 Opbevaringstid**

1 mg: 18 måneder.

2 mg: 24 måneder.

5 mg: 36 måneder.

Rekonstitueret opløsning

Efter opløsning er Remifentanil "Reig Jofre" kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 25 °C.

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning under anvendelse i 4 timer ved 25 ºC.

Af hensyn til mikrobiel kontaminering bør Remifentanil "Reig Jofre" bruges straks. Anvendes Remifentanil "Reig Jofre" ikke straks efter rekonstitution, er ansvaret for efterfølgende holdbarhed og opbevaringsforhold brugerens og bør ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre tilberedningen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

1 mg hætteglas

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

2 mg og 5 mg hætteglas

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

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

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Type I, farveløst glas med chlorobutylprop og flip-off-hætte.

3 ml hætteglas med 1 mg remifentanil.

3 ml hætteglas med 2 mg remifentanil.

6 ml hætteglas med 5 mg remifentanil.

Pakningsstørrelser: 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Remifentanil "Reig Jofre" tilberedes til intravenøs brug ved at tilsætte henholdsvis 1, 2 eller 5 ml infusionsvæske for at få en rekonstitueret opløsning med koncentrationen ca. 1 mg/ml remifentanil. Den rekonstitueret opløsning er klar, farveløs og fri for synlige partikler. Efter rekonstitution bør produktet (hvor det er muligt i forhold til emballagen) efterses visuelt for at sikre, at det ikke indeholder partikler, er misfarvet eller om beholderen er beskadiget. Bortskaf opløsningen, hvis en af disse defekter observeres. Opløst lægemiddel bør bruges straks og er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Remifentanil "Reig Jofre" bør ikke gives ved manuel styret infusion uden yderligere fortynding til 20‑250 µg/ml med en af følgende infusionsvæsker har fundet sted (50 µg/ml er den anbefalede fortynding til voksne og 20‑25 µg/ml til børn over 1 år).

Remifentanil "Reig Jofre" bør ikke gives 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.

Fortyndingen skal udføres med en af de følgende intravenøse væsker

* Vand til injektion
* Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning
* Glucose 50 mg/ml (5 %) og natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
* Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning

Efter fortynding skal opløsningen inspiceres visuelt for at sikre, at den er klar, farveløs, fri for partikulær substans samt at beholderen er uskadt. Opløsninger, hvor der ses uregelmæssigheder, skal bortskaffes.

Remifentanil "Reig Jofre" har vist sig at være kompatibel med de følgende intravenøse væsker, når det administreres i et intravenøst kateter:

* Ringer-laktat, injektionsvæske, opløsning
* Ringer-laktat og glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Remifentanil "Reig Jofre" har vist sig at være kompatibel med propofol, når administreret via løbende i.v. kateter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Tabellerne 1-6 angiver vejledende infusionshastigheder for Remifentanil "Reig Jofre" ved manuel styret infusion:

**Tabel 1: Infusionshastigheder (ml/kg/time) for Remifentanil "Reig Jofre"**

| **Infusionshastighed** | **Infusionshastighed (ml/kg/time) for koncentrationsopløsninger af** |
| --- | --- |
| **(µg/kg/min)** | **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 2: Infusionshastigheder (ml/time) for Remifentanil "Reig Jofre" 20 µg/ml opløsning**

| **Infusionshastighed** | **Patientens vægt (kg)** |
| --- | --- |
| **(µg/kg/min)** | **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 3: Infusionshastigheder (ml/time) for Remifentanil "Reig Jofre" 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 4: Infusionshastigheder (ml/time) for Remifentanil "Reig Jofre" 50 µg/ml opløsning**

| **Infusionshastighed** | **Patientens vægt (kg)** |
| --- | --- |
| **(µg/kg/min)** | **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 5: Infusionshastigheder (ml/time) for Remifentanil "Reig Jofre" 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 |

Nedenstående tabel viser ækvivalente koncentrationer af remifentanil i blodet tilnærmet TCI ved forskellige steady‑state infusionshastigheder:

**Tabel 6: Koncentrationen af remifentanil i blodet hos en 70 kg, 170 cm, 40‑årig mandlig patient beregnet med den pharmakokinetiske Minto‑model (1997) for forskellige manuelt styrede infusionshastigheder til steady‑state**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infusionshastighed for Remifentanil "Reig Jofre"(μg/kg/min)** | **Koncentration af remifentanil 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**

Bioglan AB

Borggatan 31

Box 50310

202 13 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

1 mg: 64586

2 mg: 64587

5 mg: 64588

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. juli 2022