

23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32577

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Remifentanil "hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Remifentanil "hameln" 1 mg*

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 1 mg remifentanil.

*Remifentanil "hameln" 2 mg*

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 2 mg remifentanil.

*Remifentanil "hameln" 5 mg*

1 hætteglas indeholder remifentanilhydrochlorid svarende til 5 mg remifentanil.

Hver ml injektions- og infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg remifentanil, såfremt det er rekonstitueret som anvist.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

(Pulver til koncentrat)

Hvidt til off-white eller gulligt, kompakt pulver

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Remifentanil "hameln" er indiceret som analgetikum til mekanisk ventilerede patienter på intensivafdelinger, hvis de er 18 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Remifentanil må kun administreres i omgivelser med alt udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion, og kun af personer med særlig uddannelse i brugen af anæstetika og genkendelsen og behandlingen af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder respiratorisk og kardiovaskulær førstehjælp. Denne uddannelse skal omfatte oprettelse og vedligeholdelse af frie luftveje og assisteret ventilation.

Dosering

4.2.1 Generel anæstesi

Administrationen af remifentanil skal doseres individuelt efter patientens respons

*4.2.1.1 Voksne*

*Administration ved manuelt kontrolleret infusion (manually controlled infusion. MCI)*

*Tabel 1: Doseringsvejledning for voksne*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **BOLUS-INJEKTION MED REMIFENTANIL (µg/kg)** | **VEDVARENDE REMIFENTANIL-****INFUSION (µg/kg/min)** |
| **Start****hastighed** | **Interval** |
| **Induktion af anæstesi** |
| 1(som gives i løbet af mindst 30 sekunder) | 0,5 til 1 | - |
| **Samtidige anæstetika**  | **Opretholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter** |
| * Dinitrogenoxid (66 %)
 | 0,5 til 1 | 0,4 | 0,1 til 2 |
| * Isofluran (startdosis 0,5 MAC)
 | 0,5 til 1 | 0,25. | 0,05 til 2 |
| * Propofol (Startdosis 100 µg/kg/min)
 | 0,5 til 1 | 0,25. | 0,05 til 2 |

Når remifentanil gives som bolusinjektion ved induktion, skal det administreres i løbet af mindst 30 sekunder.

Remifentanil reducerer signifikant den nødvendige mængde hypnotikum, der kræves til opretholdelse af anæstesien, ved de doser, som anbefales ovenfor. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning (hypotension og bradykardi).

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

*Induktion af anæstesi*

Remifentanil bør gives med en standarddosis af et hypnotikum, f.eks. propofol, thiopenton eller isofluran, ved anæstesiinduktionen. Administration af remifentanil efter et hypnotikum vil reducere forekomsten af muskelstivhed. Remifentanil kan administreres med en infusionshastighed på 0,5 til 1 µg/kg/min, med eller uden en indledende bolusinjektion på 1 µg/kg givet i løbet af mindst 30 sekunder. Hvis endotrakeal intubering vil finde sted mere end 8‑10 minutter efter remifentanil-infusionen er påbegyndt, er en bolusinjektion ikke nødvendig.

*Opretholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter*

Efter endotrakeal intubering bør infusionshastigheden af remifentanil nedsættes i henhold til anæstesiteknikken, som angivet i tabellen ovenfor. På grund af remifentanils hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed, kan administrationshastigheden under anæstesi titreres opad i trin på 25 % til 100 %, hvert 2. til 5. minut for at opnå det ønskede niveau af µ‑opioidrespons. Som respons på overfladisk anæstesi kan supplerende bolusinjektioner administreres hvert 2. til 5. minut.

*Anæstesi til patienter i narkose med spontan vejrtrækning med en sikker luftvej (f.eks. laryngeal anæstesimaske)*

Hos patienter i narkose med spontan vejrtrækning med en sikker luftvej, er det sandsynligt, at der vil opstå respirationsundertrykkelse. Derfor skal man være opmærksom på respiratoriske virkninger, muligvis i kombination med muskelstivhed. Særlig opmærksomhed er nødvendig, så dosis kan justeres til den enkelte patient, og assisteret ventilation kan blive nødvendig. Der skal være tilstrækkeligt udstyr til rådighed for at overvåge patienterne, der får administreret remifentanil. Det er afgørende, at disse faciliteter skal være fuldt udstyret til at håndtere alle grader af respirationsundertrykkelse (intuberingsudstyr skal være til rådighed) og/eller muskelstivhed (for yderligere oplysninger, se pkt. 4.4).

Den anbefalede indledende infusionshastighed af supplerende anæstesi hos patienter i narkose med spontan vejrtrækning er 0,04 µg/kg/min med titrering til virkning. De undersøgte infusionshastigheder er i intervallet fra 0,025 til 0,1 µg/kg/min.

Bolusinjektioner kan ikke anbefales til patienter i narkose med spontan vejrtrækning.

*Samtidige lægemidler*

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

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

*Vejledning for seponering umiddelbart efter operationen*

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

Hvis der ikke er opnået en passende virkning af et længerevarende analgetikum før operationens afslutning, kan det være nødvendigt at fortsætte administrationen af remifentanil umiddelbart efter operationen for at opretholde analgesi, indtil der er opnået en maksimal virkning af det længerevarende analgetikum.

Derudover anbefales det, at patienterne nøje overvåges efter operationen for smerter, hypotension og bradykardi.

Yderligere information om administration til mekanisk ventilerede patienter på intensivafdelinger gives i pkt. 4.2.3

Hos patienter, som trækker vejret spontant, bør remifentanils indledende infusionshastighed nedsættes til 0,1 µg/kg/min. Infusionshastigheden kan derefter øges eller nedsættes i trin på 0,025 µg/kg/min hvert 5. minut for at afbalancere patientens analgesiniveau og grad af respirationsundertrykkelse.

Det anbefales ikke at give bolusdoser af remifentanil til analgesi i perioden efter operationen hos patienter, der trækker vejret spontant.

*Administration ved målkontrolleret infusion (target controlled infusion, TCI)*

*Induktion og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter*

Under induktion og opretholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør remifentanil TCI anvendes sammen med et intravenøse eller inhalerede hypnotika (se tabel 1 ovenfor for manuelt kontrolleret infusion). I forbindelse med disse lægemidler kan der generelt opnås tilstrækkelig analgesi til induktion af anæstesi og kirurgi, ved målkoncentrationer af remifentanil fra 3‑8 ng/ml i blodet. Remifentanil 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 signifikant den nødvendige mængde hypnotika for at opretholde anæstesien. Derfor skal isofluran og propofol administreres som anbefalet, så en øget hæmodynamisk virkning af remifentanil (hypotension og bradykardi) undgås (se tabel 1 ovenfor for manuelt kontrolleret infusion).

Den følgende tabel viser ækvivalent koncentration af remifentanil i blodet ved hjælp af en TCI-indfaldsvinkel for forskellige manuelt kontrollerede infusionshastigheder ved *steady*‑*state*:

*Tabel 2: Koncentrationen af remifentanil i blodet (nanogram/ml) estimeret med Mintos farmakokinetiske model (1997) hos en 40‑årig mandlig patient på 70 kg og 170 cm for forskellige manuelt kontrollerede infusionshastigheder (mikrogram/kg/min) ved steady-state*

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

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

*Retningslinjer for seponering/fortsættelse af behandlingen umiddelbart efter operationen.*

Når TCI-infusionen stoppes eller målkoncentrationen nedsættes efter operationen, vil spontan respiration sandsynligvis genstarte ved beregnede remifentanilkoncentrationer i området 1‑2 ng/ml. Som for manuelt kontrolleret infusion skal længerevarende analgetika påbegyndes inden operationens ophør for at fastlægge analgesi efter operationen (se også *Retningslinjer for seponering/fortsættelse af behandlingen umiddelbart efter operationen* ovenfor under *Administration ved målkontrolleret infusion (target controlled infusion, TCI)*).

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

*4.2.1.2 Pædiatriske patienter (1‑12 år)*

Selvom flere studier har indikeret en mulig samtidig administration af remifentanil og et intravenøst anæstetikum, såsom propofol, anses tilgængelig information ikke for at være tilstrækkelig til at give dosisanbefalinger.

Remifentanil TCI er ikke undersøgt til pædiatriske patienter, og derfor er administration af remifentanil ved TCI ikke anbefalet til disse patienter.

*Opretholdelse af anæstesi*

Følgende doser af remifentanil (se tabel 3) anbefales til opretholdelse af anæstesi:

*Tabel 3: Doseringsvejledning for pædiatriske patienter (1*‑*12 år)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **SAMTIDIG ANÆSTESI\*** | **BOLUS-INJEKTION MED REMIFENTANIL****(µg/kg)** | **VEDVARENDE REMIFENTANIL-****INFUSION****(µg/kg/min)** |
| **Start-hastighed** | **Opretholdelses-hastighed**  |
| Halothan \*\*(startdosis 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 til 1,3 |
| Sevofluran (startdosis 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 til 0,9 |
| Isofluran (startdosis 0,5 MAC) | 1 | 0,25 | 0,06 til 0,9 |

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

\*\* hvor det er markedsført

Remifentanil skal administreres **i løbet af mindst 30 sekunder**, når det gives som bolusinjektion. Kirurgi bør tidligst påbegyndes 5 minutter efter remifentanil-infusionens start, hvis der ikke samtidig er givet en bolusdosis.

Ved administration af dinitrogenoxid (70 %) og remifentanil alene skal infusions­hastigheden for remifentanil for at opretholde anæstesi være fra 0,4 og 3 µg/kg/min. Data hos voksne foreslår 0,4 µg/kg/min som en passende indledende dosis, selvom specifikke studier mangler

Pædiatriske patienter skal overvåges og dosis titreres så dybden af analgesien er relevant for det kirurgiske indgreb.

*Samtidige lægemidler*

Ved de anbefalede doseringer ovenfor reducerer remifentanil signifikant den nødvendige mængde hypnotika for at opretholde anæstesien. Derfor bør isofluran, halothan og sevofluran administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning (hypotension og bradykardi) af remifentanil.

Der foreligger ingen endegyldige data om doseringsanbefalinger ved samtidig brug af andre hypnotika sammen med remifentanil. Dosis og varighed af samtidig brug af benzodiazepiner og relaterede lægemidler skal begrænses til den lavest effektive dosis, og behandlingen skal være så kort som muligt (se ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5)

*Vejledning for behandling af patienter umiddelbart postoperativt/*

*etablering af alternativ analgesi før seponering af remifentanil*

Da remifentanils virkning ophører meget hurtigt, er der ingen virkning tilbage 5‑10 minutter efter seponering. Til de patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb, hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika inden seponering af remifentanil. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at opnå den terapeutiske virkning af det længerevarende analgetikum. Valget af lægemidler, dosis og tidspunktet 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)

*4.2.1.3 Nyfødte spædbørn og små børn (under 1 år)*

Til trods for få støttedata, er der begrænset erfaring med remifentanil til nyfødte spædbørn og små børn (under 1 år, se pkt. 5.1). Den farmakokinetiske profil af remifentanil hos nyfødte spædbørn og små børn (under 1 år) er, efter korrektion for legemsvægtsforskelle, sammenlignelig med den observerede profil hos voksne (se pkt. 5.2). Administrationen af remifentanil anbefales imidlertid ikke til denne aldersgruppe.

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

*4.2.1.4 Specielle patientgrupper*

For dosisanbefalinger for specielle patientgrupper (ældre og overvægtige patienter, patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, patienter, som gennemgår neurokirurgi og ASA III/IV-patienter, se pkt. 4.2.4.)

4.2.2 Hjerteanæstesi

*Manuelt kontrolleret infusion (MCI)*

For dosisanbefalinger til patienter, der gennemgår hjertekirurgi, se tabel 4 herunder:

*Tabel 4: Doseringsvejledning for hjerteanæstesi:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **INDIKATION** | **BOLUS-INJEKTION MED REMIFENTANIL****(µg/kg)** | **VEDVARENDE REMIFENTANIL-****INFUSION****(µg/kg/min)** |
| **Start-hastighed** | **Typiske infusions-hastigheder** |
| **Induktion af anæstesi** | Anbefales ikke | 1 | \_ |
| **Opretholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter** |  |
| • Isofluran (startdosis 0,4 MAC) | 0,5 til 1 | 1 | 0,003 til 4 |
| • Propofol (startdosis 50 µg/kg/min) | 0,5 til 1 | 1 | 0,01 til 4,3 |
| **Fortsættelse af postoperativ analgesi før ekstubering** | Anbefales ikke | 1 | 0 til 1 |

*Induktionsperiode: for anæstesi*

Efter administration af et hypnotikum for at opnå bevidstløshed, skal remifentanil administreres med en indledende infusionshastighed på 1 µg/kg/min. Det anbefales ikke at give bolusinjektioner af remifentanil under induktion til patienter, der skal gennemgå hjertekirurgi. Endotrakeal intubering bør tidligst finde sted 5 minutter efter infusionen er påbegyndt.

*Opretholdelsesperioden af anæstesi*

Efter endotrakeal intubering bør infusionshastigheden af remifentanil titreres efter patientens behov. Supplerende bolusdoser kan også gives efter behov. Højrisiko-hjertepatienter, såsom patienter der gennemgår hjerteklapkirurgi eller patienter med ringe venstre ventrikelfunktion, bør maksimalt administreres en bolusdosis på 0,5 µg/kg.

Disse doseringsanbefalinger gælder også under hypotermisk kardiopulmonær bypass (se pkt. 5.2).

*Samtidige lægemidler*

Ved de anbefalede doseringer ovenfor reducerer remifentanil signifikant den nødvendige mængde hypnotika for at opretholde anæstesien. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, for at undgå en øget hæmodynamisk virkning (hypotension og bradykardi) af remifentanil.

Der foreligger ingen data om doseringsanbefalinger ved samtidig brug af andre hypnotika sammen med remifentanil (se pkt. ovenfor: *Administration ved manuelt kontrolleret infusion (MCI), Samtidige lægemidler)*

*Vejledning for postoperativ behandling af patienten*

*Fortsættelse af postoperativ analgesi med remifentanil før ekstubering*

Ved overflytning af patienten til det postoperative overvågningsafsnit anbefales det, at infusionen af remifentanil opretholdes 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 skal justeres, så det svarer til den enkelte patients behov (for yderligere information om behandling af intensivpatienter, se pkt. 4.2.3).

*Etablering af alternativ analgesi før seponering af remifentanil*

Da virkningen af remifentanil ophører meget hurtigt, vil der ikke være nogen opioid­aktivitet tilbage 5‑10 minutter efter seponeringen. Inden seponering af remifentanil skal der gives alternativ analgesi og sedativa til patienterne på et passende tidspunkt i forvejen for at gøre det muligt at etablere de terapeutiske virkninger af disse lægemidler. Det anbefales derfor, at valg af lægemiddel/lægemidler, dosis og tidspunktet for administration planlægges før patienten trappes ud af respirator.

*Vejledning ved seponering af remifentanil*

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 minimere risikoen for, at disse forekommer, skal tilstrækkelig alternativ analgesi etableres (som beskrevet ovenfor), før infusionen af remifentanil seponeres. Infusionshastigheden bør reduceres i trin på 25 % med mindst 10 minutters intervallet, indtil infusionen seponeres. Ved udtrapning af respiratoren bør remifentanil infusionen ikke øges, og der bør kun trappes nedad, suppleret med alternative analgetika efter behov. Det anbefales, at hæmodynamiske ændringer, såsom hypertension og takykardi, behandles med alternative lægemidler efter behov.

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

*Administration ved målkontrolleret infusion (TCI)*

*Induktion og opretholdelse af anæstesi*

Under induktion og opretholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør remifentanil TCI anvendes sammen med et intravenøse eller inhalerede hypnotika (se tabel 4: *Doseringsvejledning for hjerteanæstesi i pkt. 4.2.2).* I forbindelse med disse stoffer opnås der generelt en tilstrækkelig bedøvelse til hjerteoperation i den højere ende af målkoncentrationsintervallet for remifentanil end ved generelle kirurgiske indgreb. Koncentrationer i blod op til 20 ng/ml har været anvendt i kliniske studier efter titrering af remifentanil til individuelt patientrespons.

Ved de ovenfor anbefalede doser nedsætter remifentanil mængden af nødvendigt hypnotika for at opretholde anæstesi signifikant. Derfor bør isofluran og propofol administreres som anbefalet ovenfor, så en øget hæmodynamisk virkning (hypotension og bradykardi) af remifentanil undgås (se *tabel 4:* *Doseringsvejledning for hjerteanæstesi* ovenfor). Information vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod under manuelt kontrolleret infusion ses i *tabel 2: Koncentrationen af remifentanil i blodet (ng/ml) estimeret med Mintos model (1997)* i pkt. 4.2.1.1).

*Retningslinjer for seponering/fortsættelse af behandlingen umiddelbart efter operationen*

Når TCI-infusionen stoppes eller målkoncentrationen nedsættes efter operationen, vil spontan respiration sandsynligvis genstarte ved beregnede remifentanilkoncentrationer i området 1‑2 ng/ml. Som for manuelt kontrolleret infusion skal postoperativ analgesi etableres inden operationens ophør med længerevarende analgesi (se *Retningslinjer for seponering/fortsættelse af behandlingen umiddelbart efter operationen* i pkt. 4.2.1.1).

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

*Pædiatriske patienter (1*‑*12 år)*

Selvom der er flere eksempler på anvendelsen af remifentanil i hjertekirurgi, er disse data ikke tilstrækkelige til at give en dosisanbefaling.

4.2.3 Brug til intensivbehandling

*4.2.3.1 Voksne*

Remifentanil kan anvendes til at give analgesi til mekanisk ventilerede intensivpatienter. Yderligere sedativa bør gives ved behov.

Remifentanil er blevet tilstrækkeligt undersøgt til intensivpatienter i velkontrollerede kliniske studier i op til tre dage. Da der kun foreligger sporadiske rapporter vedrørende længere behandling i 3 dage, kan evidens for sikkerhed og virkning for længere behandling ikke anses for at være fastlagt. Brug i mere end 3 dage anbefales derfor ikke.

Der foreligger ikke data vedrørende administration af remifentanil ved TCI, og det kan derfor ikke anbefales til intensivpatienter.

Til voksne anbefales det, at remifentanil 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 og sedation bør infusionshastigheden øges gradvist i trin på 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/time). Der bør gå mindst 5 minutter mellem dosisjusteringerne. Niveauet af sedation og analgesi bør nøje kontrolleres og jævnligt reevalueres, og remifentanils infusionshastighed skal justeret i henhold hertil. Hvis der er nået en infusionshastighed på 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/time), og den ønskede sedation ikke er opnået, anbefales påbegyndelse af dosering med et passende sedativum (se nedenfor). Dosis af sedativum bør titreres således, at det ønskede niveau af sedation opnås. Hvis yderligere analgetika er nødvendigt, kan infusionshastigheden af remifentanil øges i trin på 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/time).

Tabellen nedenfor opsummerer den indledende infusionshastighed og det typiske dosisinterval for analgesi og sedation hos de enkelte patienter:

Tabel 5: Doseringsvejledning for brug af remifentanil til intensivbehandling

|  |
| --- |
| **KONTINUERLIG REMIFENTANILINFUSION** **µg/kg/min (µg/kg/time)** |
| **Starthastighed** | **Interval** |
| 0.1 (6) til 0,15 (9) | 0,006 (0,36) til 0,74 (44,4) |

Bolusdoser af remifentanil anbefales ikke ved intensivbehandling.

Brugen af remifentanil vil reducere dosisbehovet for andre samtidige sedativa. Typiske startdoser for sedativa, hvis de er nødvendige, er vist nedenfor:

Tabel 6: Anbefalet startdosis af andre sedativa, om nødvendigt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sedativum** | **Bolus****(mg/kg)** | **Infusionshastighed (mg/kg/time)** |
| Propofol | Op til 0,5 | 0,5 |
| Midazolam | Op til 0,03 | 0,03 |

For at gøre det muligt at separere titreringen af de enkelte lægemidler, må sedativa ikke administreres som en blanding.

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

Det kan være nødvendigt at øge infusionshastigheden af remifentanil for at give yderligere analgesidækning hos ventilerede patienter, der gennemgår stimulerende og/eller smertevoldende indgreb, såsom endotrakealsugning, sårforbinding eller fysioterapi. En infusionshastighed af remifentanil på mindst 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) anbefales fra mindst 5 minutter inden start af smertevoldende indgreb. Flere dosisjusteringer med stigninger på 25‑50 % hver 2. til 5. min 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 (44,4 µg/kg/time) er blevet administreret for at give supplerende analgesi i forbindelse med smertevoldende og stimulerende indgreb.

*Etablering af alternativ analgesi før seponering af remifentanil*

Da virkningen af remifentanil ophører meget hurtigt, vil der ikke være nogen opioidaktivitet tilbage 5‑10 minutter efter seponeringen, uanset behandlingsvarigheden. Efter administration af remifentanil bør muligheden for udvikling af tolerance, hyperalgesi og associerede hæmodynamiske ændringer overvejes, når det anvendes på intensivafdelinger (se pkt. 4.4). Derfor bør der inden seponering af remifentanil gives alternative analgetika og sedativa til patienterne i tilstrækkelig tid i forvejen for at få etableret de terapeutiske virkninger af disse lægemidler, og undgå hyperalgesi og associerede hæmodynamiske ændringer. Det anbefales derfor, at valg af lægemiddel/lægemidler, dosis samt tidspunkt for administration planlægger før seponering af remifentanil. Langtidsvirkende, eller intranevøse eller lokal analgesi, der kan varetages af sundhedspersonalet eller patienten selv er alternative muligheder for analgesi, og bør nøje vælges i henhold til patientens behov.

Længerevarende administration af µ‑opioidagonister kan inducere toleransudvikling.

*Vejledning i ekstubering og seponering af remifentanil*

For at sikre den bedst mulige opvågning fra et remifentanilbaseret 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 % med intervaller på mindst 10 minutter, inden infusionen seponeres. Ved udtrapning af respiratoren bør remifentanil infusionen ikke øges, og der bør kun titreres nedad, om nødvendigt suppleret med alternativ analgesi.

Efter seponering af remifentanil skal i.v.-slangen fjernes eller renses for at undgå efterfølgende, utilsigtet administration.

Når andre opioider gives som en del af behandlingsregime ved overgang til alternativ analgesi, skal patienten overvåges nøje. Fordelen ved at give tilstrækkelig analgesi skal altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsundertrykkelse med disse lægemidler.

*4.2.3.2 Pædiatriske patienter i intensivbehandling*

Selvom der er flere eksempler på brug af remifentanil hos pædiatriske patienter i intensivbehandling, er disse data ikke tilstrækkelige til at give en dosisanbefaling.

*4.2.3.3 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 renal erstatningsbehandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion er clearance af carboxylsyremetabolitten dog nedsat (se pkt. 5.2).

4.2.4 Specielle populationer

*4.2.4.1 Ældre (over 65 år)*

*Generel anæstesi*

Forsigtighed bør udvises ved administration af remifentanil til denne patientgruppe.

Den indledende 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 ved TCI. Derfor bør den indledende målkoncentration for denne population være 1,5‑4 ng/ml med efterfølgende titrering til individuelt patientrespons.

*Anæstesi under hjertekirurgi*

En reduktion af den indledende dosis er ikke nødvendig (se pkt. 4.2.2).

*Intensivbehandling*

En reduktion af den indledende dosis er ikke nødvendig (se pkt. "Intensivbehandling" ovenfor).

*4.2.4.2 Overvægtige patienter*

Ved manuelt kontrolleret infusion anbefales det for overvægtige patienter, at dosis af remifentanil reduceres og baseres på idealvægt, da clearance 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 mager legemsvægt (lean body mass, LBM) ved anvendelse af Mintos model, undervurderes. For at undgå for lav dosering bør remifentanil TCI titreres omhyggeligt til individuelt respons.

*4.2.4.3 Patienter med 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 kan disse patienter udvise reduceret clearance af carboxylsyremetabolitten.

*4.2.4.4 Patienter med 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 respirationsundertrykkende virkning (se pkt. 4.4). Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil titreres efter individuelt patientbehov.

*4.2.4.5 Neurokirurgiske patienter*

Den begrænsede kliniske erfaring hos patienter, der gennemgår neurokirurgi, tyder ikke på, at en 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 til denne population. Derfor anbefales en indledende dosisreduktion og efterfølgende titrering til virkning.

Datamaterialet er ikke konklusivt til at give remifentanil til pædiatriske ASA III/IV-patienter, og derfor gives der ingen dosisanbefalinger.

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

*Hjerteanæstesi*

Ingen indledende dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 4.2.2).

4.2.5 Vejledning for infusionshastighed af remifentanil ved manuelt kontrolleret infusion

Tabel 7: Infusionshastighed af remifentanil (ml/kg/time)

|  |  |
| --- | --- |
| **Lægemiddel-leverings-hastighed** | **Infusionshastighed (ml/kg/time) for opløsninger med koncentrationer på** |
| **(μg/kg/min)** | **20 μg/ml** | **25 μg/ml** | **50 μg/ml** | **250 μg/ml** |
| **1 mg/50 ml** | **1 mg/40 ml** | **1 mg/20 ml** | **10 mg/40 ml** |
| **0,0125** | 0,038 | 0,03 | 0,015 | 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 8: Infusionshastighed(ml/time) for remifentanil 20 μg /ml opløsning

|  |  |
| --- | --- |
| **Infusions-hastighed** | **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 9: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 25 μg/ml opløsning

|  |  |
| --- | --- |
| **Infusions-hastighed** | **Patientens vægt (kg)** |
| **(μg/kg/min)** | **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 10: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 50 μg/ml opløsning

|  |  |
| --- | --- |
| **Infusions-hastighed** | **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 11: Infusionshastighed (ml/time) for remifentanil 250 μg/ml opløsning

|  |  |
| --- | --- |
| **Infusions-hastighed** | **Patientens vægt (kg)** |
| **(μg/kg/min)** | **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 |

Administration

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

Kontinuerlig infusion af remifentanil skal administreres via kalibreret infusionsudstyr i en i.v.-slange med høj gennemstrømningshastighed eller via en dedikeret 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. 4.2.5 for tabeller med eksempler på infusionshastigheder i henhold til legemsvægt, der skal hjælpe med at titrere remifentanil i henhold til patientens anæstesibehov).

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 (se pkt. 4.4). Infusionssystemerne/i.v.-slangerne skal fjernes efter brug for at undgå utilsigtet administration.

Remifentanil kan også gives ved målkontrolleret infusion (TCI) ved hjælp af godkendt infusionsudstyr, som har indbygget den farmakokinetiske model Mintos med kovariater for alder og mager legemsvægt (LBM).

Remifentanil må ikke administreres uden yderligere fortynding efter rekonstitution af det lyofiliserede pulver.

For instruktioner om rekonstitution/fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre fentanylanaloger eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Remifentanil som eneste lægemiddel ved anæstesiindledning er kontraindiceret.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Remifentanil må kun administreres i omgivelser fuldt udstyret til overvågning og understøttelse af den respiratoriske og kardiovaskulære funktion, og kun af personer med særlig træning i brugen af anæstetika og i genkendelsen og behandlingen af de forventede bivirkninger ved potente opioider, herunder hjerte-lungeredning. Denne træning skal omfatte oprettelse 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 længere behandling. Derfor anbefales længere brug ikke til patienter på intensivafdeling.

Remifentanil må ikke anvendes som analgetikum ved indgreb, hvor patienterne er ved bevidsthed eller ikke får luftvejsstøtte under indgrebet.

Hurtigt ophør af virkning

Som følge af den meget hurtige ophør af remifentanils virkning, kan patienterne vågne hurtigt fra anæstesien, og der vil ikke være nogen tilbageværende opioid aktivitet 5‑10 minutter efter seponering af remifentanil. Under administration af remifentanil som en μ‑opioidagonist bør udvikling af tolerance, hyperalgesi og associerede hæmodynamiske ændringer overvejes, når det anvendes på intensivafdelinger (se pkt. 4.2). Derfor bør der inden seponering af remifentanil gives alternative analgetika og sedativa til patienterne i tilstrækkelig tid i forvejen for at få etableret de terapeutiske virkninger af disse lægemidler, og undgå hyperalgesi og associerede hæmodynamiske ændringer.

Til de patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb, hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika inden seponering af remifentanil. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den maksimale virkning af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetikum bør være relevant for det kirurgiske indgreb og niveauet af den postoperative pleje.

Når andre opioide lægemidler 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 respirationsundertrykkelse med disse lægemidler.

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, der omfatter takykardi, hypertension og ophidselse, er blevet indberettet med en lav hyppighed ved pludseligt ophør, især efter forlænget administration i mere end 3 dage. Ved indberetning har genindførelse og aftrapning af infusionen været til gavn. Brug af remifentanil til mekanisk ventilerede patienter på intensivafdeling anbefales ikke, hvis behandlingsvarigheden er på mere end 3 dage.

Muskelstivhed - forebyggelse og behandling

Muskelstivhed kan opstå ved de anbefalede doser. Forekomsten af muskelstivhed er relateret til dosis og administrationshastighed. Derfor skal bolusinjektioner administreres langsomt i løbet af mindst 30 sekunder.

Remifentanil-induceret muskelstivhed skal behandles i henhold til patientens kliniske tilstand med passende støtteforanstaltninger, herunder respirationshjælp. Udtalt muskelstivhed under anæstesiinduktionen behandles ved administration af et neuromuskulært blokerende lægemiddel og/eller ekstra hypnotika. Muskelstivhed observeret under anvendelse af remifentanil som analgetikum kan behandles ved at seponere eller nedsætte administrationshastigheden af remifentanil. Muskelstivheden ophører inden for minutter efter, at remifentanil-infusionen er seponeret. Alternativt kan gives en µ‑opioidantagonist. Dette kan imidlertid enten ophæve eller svække den analgetiske virkning af remifentanil.

Respirationsundertrykkelse - forebyggelse og behandling

Dyb analgesi ledsages af udtalt respirationsundertrykkelse. Derfor må remifentanil kun anvendes på områder, hvor der er faciliteter til at overvåge og behandle respirations­undertrykkelse. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med nedsat lungefunktion og svært nedsat leverfunktion. Disse patienter kan være lidt mere følsomme over for remifentanils respirationsundertrykkende virkning. Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil skal titreres efter individuelt patientbehov.

Fremkomsten af respirationsundertrykkelse skal behandles på passende vis, herunder ved nedsættelse af infusionshastigheden med 50 % eller midlertidig seponering af infusionen. Remifentanil har ikke vist sig at forårsage tilbagevendende respirationsundertrykkelse, selv efter langvarig administration. Men da den postoperative opvågning afhænger af mange samspillende faktorer (f.eks. utilsigtet administration af bolusdoser (se nedenfor) og samtidig administration af langtidsvirkende opioider), er forekomst af respirations­undertrykkelse op til 50 minutter efter seponering af infusionen blevet rapporteret. Da mange faktorer kan påvirke postoperative opvågning, er det vigtigt at sikre fuld bevidsthed og tilstrækkelig spontan ventilation, før patienten flyttes fra opvågningsstuen.

Kardiovaskulære virkninger

Hypotension og bradykardi, som kan føre til asystoler eller hjertestop (Se pkt. 4.5 og pkt. 4.8), kan håndteres ved at nedsætte infusionshastigheden af remifentanil eller dosis af andre samtidige anæstetika, eller ved at anvende i.v.-væsker, vasopressorer eller antikolinergika efter behov.

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

Utilsigtet administration

En tilstrækkelig mængde remifentanil kan være tilbage i det "døde rum" i i.v.-slanger og/eller kanyler til at forårsage respirationsundertrykkelse, apnø og/eller muskelstivhed ved gennemskylning af slangerne med infusionsvæsker eller andre lægemidler. Dette kan undgås ved at give remifentanil i en i.v.-slange med hurtig gennemstrømning eller via en selvstændig i.v.-slange, som fjernes, når remifentanil seponeres.

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).

Risiko fra samtidig anvendelse af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Samtidig brug af remifentanil og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler kan føre til sedation, respirationsundertrykkelse, koma og dødsfald. Som følge af disse risici, bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler være forbeholdt for patienter, hvor der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere remifentanil samtidigt med sederende lægemidler, skal der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsundertrykkelse og sedation. I dette henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienterne og deres plejere om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Nyfødte spædbørn og små børn

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

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

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

Hvad enten remifentanil gives ved manuel kontrolleret infusion eller ved TCI, nedsætter remifentanil mængder eller doser af anæstetika, ved inhalation såvel som intravenøse, og benzodiazepiner nødvendige til anæstesi (se nedenfor og pkt. 4.2 og 4.4). Hvis doserne af samtidigt administrerede CNS-undertrykkende lægemidler ikke nedsættes, kan patienterne opleve en øget forekomst af bivirkninger forbundet med disse lægemidler.

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

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.

Hvis det er nødvendigt at brug andre serotonerge lægemidler, skal patienterne overvåges for serotoninsyndrom, især under behandlingsindledning og ved dosisforøgelser. Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, skal behandlingen med remifentanil, anden behandling med opiater og/eller alle samtidigt administrerede serotonerge lægemidler stoppes.

Sedativa, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler:

Hvis opioider bruges sammen med sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger det risikoen for sedation, respirationsundertrykkelse, koma og dødsfald på grund af den additive CNS-undertrykkende virkning. Dosis og varigheden af samtidig anvendelse skal begrænses (se pkt. 4.4). Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) forhøjer risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

Efter at have fået remifentanil anbefales det at undgå alkoholiske drikke.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Remifentanil bør kun anvendes under graviditeten, hvis de mulige fordele berettiger de mulige risici for fosteret.

Veer og fødsel

Sikkerhedsprofilen af remifentanil under fødsel og parturition er ikke undersøgt. Der er utilstrækkelige data til at anbefale brug af remifentanil under fødsel og kejsersnit. Remifentanil krydser placenta, og fentanylanaloger kan forårsage respirations­undertrykkelse 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).

Amning

Det er ukendt, om remifentanil udskilles i human modermælk. Da fentanylanaloger imidlertid udskilles i modermælken, og remifentanil-beslægtet materiale blev fundet i rottemælk efter dosering med remifentanil, bør ammende mødre rådes til at ophøre med amning i 24 timer efter administration af remifentanil.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker. Remifentanil nedsatte frugtbarhed hos hanrotter (se pkt. 5.3).

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

Mærkning.

Remifentanil påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis en tidlig udskrivelse er planlagt efter applikation af remifentanil, efter behandling med anæstetika, skal patienterne rådgives om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det tilrådes, at patienten ledsages hjem, og at alkoholiske drikke undgås.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigste bivirkninger forbundet med remifentanil er direkte følger af virkningerne af μ‑opioidagonister. Disse bivirkninger ophører i løbet af minutter ved seponering af administration eller nedsættelse af administrationshastigheden for remifentanil.

Følgende hyppigheder er anvendt for at klassificere forekomsten af bivirkningerne:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |
| Meget sjælden | < 1/10.000 |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |

Forekomsten er anført nedenfor og i henhold til hver systemorganklasse:

Immunsystemet

Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi er blevet indberettet hos patienter, som fik remifentanil i forbindelse med et eller flere anæstetika.

Ikke kendt: Anafylaktisk shock

Psykiske forstyrrelser

Ikke kendt: Lægemiddelafhængighed, abstinenssyndrom

Nervesystemet

Meget almindelig: Stivhed i skeletmuskulaturen

Sjælden: Sedation (under opvågning efter generel 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 respirationsundertrykkelse, 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 behandlingen**

Efter seponering af remifentanil, er symptomer som takykardi, hypertension og ophidselse rapporteret sjældent efter brat ophør, især 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

En overdosering vil manifestere sig som en forlængelse af de farmakologisk forudsigelige virkninger af remifentanil. På grund af remifentanils meget kortvarige virkning begrænses de mulige skadelige virkninger som følge af overdoseringen til tiden umiddelbart efter administration af lægemidlet. Der er hurtigt respons på seponering af lægemidlet, og der vendes tilbage til *baseline*-værdierne inden for 10 minutter.

I tilfælde af overdosering eller mistanke om overdosering gøres følgende: afbryd administrationen med remifentanil, oprethold altid frie luftveje, påbegynd assisteret eller kontrolleret ventilation med ilt og oprethold tilstrækkelig kardiovaskulær funktion.

Hvis respirationsundertrykkelse er forbundet med muskelstivhed, kan det være nødvendigt at give et neuromuskulært blokerende lægemiddel for at lette assisteret eller kontrolleret ventilation. Til behandling af hypotension kan infusionsvæsker og vasopressorer administreres. Andre understøttende handlinger kan være nyttige.

Ved behandling af svær respirationsundertrykkelse kan intravenøs administration af en opioidantagonist, såsom naloxon, være indikeret som en specifik antidot, i tillæg til ventilationsstøtte. Det er usandsynligt, at varigheden af respirationsundertrykkelse efter overdosering med remifentanil vil vare længere end virkningsvarigheden af opioidantagonisten.

**4.10 Udlevering**

A§4 – NB

Må kun udleveres til sygehuse, eller efter ordination af læger med speciale i anæstesiologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, generelle, opioidanæstetika. ATC-kode: N 01 AH 06.

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

Histaminanalyser hos patienter og raske frivillige har ikke vist stigninger i histaminniveauet efter administration af bolusdoser af remifentanil på op til 30 µg/kg.

Nyfødte spædbørn og små børn (under 1 år)

Remifentanils virkning og sikkerhed (givet som en 0,4 µg/kg/min indledende kontinuerlig infusion plus supplerende doser eller ændringer i infusionshastighed efter behov) blev sammenlignet med halothan (givet som 0,4 % med supplerende stigninger efter behov) i et randomiseret (remifentanil:halothan i forholdet 2:1), åbent multicenterstudie med parallelle grupper hos 60 små børn og nyfødte spædbørn ≤8 uger (gennemsnit 5,5 uger) med ASA fysisk status på I‑II, som fik foretaget pyloromyotomi. Vedligeholdelse af anæstesi blev opnået ved yderligere administration af 70 % dinitrogenoxid (N2O) plus 30 % oxygen. Opvågningstiderne var bedre i remifentanilgruppen i forhold til halothangruppen (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 tre 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)Inhalationsanæstesi: sevofluran (1,0‑1,5 MAC) + remifentanil (0,125‑1,0 µg/kg/min) | 11,8 (4,2)15,0 (5,6)(p< 0,05) |
| Øre-næse-hals-kirurgi | 4‑11 (50) | TIVA: propofol (3 mg/kg/time) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)Inhalationsanæstesi: desfluran (1,3 MAC) + N2O-blanding | 11 (3,7)9,4 (2,9)ikke signifikant |
| Generelt eller øre-næse-hals-kirurgi | 2‑12(153) | TIVA: propofol (100‑200 µg/kg/min) + remifentanil (0,2‑0,5 µg/kg/min)Inhalationsanæstesi: sevofluran (1,0‑1,5 MAC) + N2O-blanding | Sammenlignelige ekstuberingstider (baseret på begrænsede data) |

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**

Absorption

Blodkoncentrationen af remifentanil er proportional med den administrerede dosis i hele det anbefalede dosisinterval. For hver stigning i den intravenøse infusionshastighed på 0,1 µg/kg/min vil blodkoncentrationen af remifentanil stige med 2,5 ng/ml.

Fordeling

Ca. 70 % remifentanil bindes til plasmaproteiner.

Det centrale fordelingsvolumen er 100 ml/kg, og fordelingsvoluminet ved *steady-state* er 350 ml/kg.

Passage via placenta og modermælk

I et klinisk studie hos mennesker var gennemsnitskoncentrationen af remifentanil hos moderen ca. dobbelt så stor som observeret hos fostre. I nogle tilfælde var foster­koncentrationerne dog de samme som hos moderen. Det arteriovenøse forhold af remifentanilkoncentrationen i navlestrengen var ca. 30 %, hvilket indikerer, at remifentanil metaboliseres hos nyfødte. Remifentanil-relateret materiale overføres til mælken hos diegivende rotter.

Biotransformation

Remifentanil er et esterasemetaboliseret opioid, der er følsomt for metabolismen af non-specifikke blod- og vævsesteraser. Metabolismen af remifentanil fører til dannelse af en praktisk talt inaktiv carboxylsyremetabolit (1/4.600 gange så potent som remifentanil) Hos mennesker indikerer studier, at al farmakologisk aktivitet er forbundet med udgangsstoffet. Aktiviteten af denne metabolit er derfor uden klinisk relevans. 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 et substrat for plasma-cholinesterase.

Elimination

Efter administration af de anbefalede doser af remifentanil, er den effektive biologiske halveringstid 3‑10 minutter.

Den gennemsnitlige clearance af remifentanil hos unge raske voksne er 40 ml/min/kg.

Specielle patientgrupper

Ældre patienter

Sammenlignet med unge patienter er clearance af remifentanil en anelse nedsat (med ca. 25 %) hos ældre (over 65 år). Den farmakodynamiske aktivitet af remifentanil stiger med stigende alder. Hos ældre patienter er EC50 af remifentanil for dannelse af deltabølger på et elektroencefalogram (EEG) 50 % lavere end hos unge patienter. Derfor bør den indledende dosis af remifentanil nedsættes med 50 % hos ældre patienter, og derefter omhyggeligt titreres til at imødekomme den enkelte patients behov.

Nedsat nyrefunktion

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

Remifentanils farmakokinetik ændres ikke signifikant hos patienter med forskellige 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 intensivpatienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion forventes koncentrationen af carboxylsyremetabolitten at være omkring 250 gange større end koncentrationen af remifentanil ved *steady-state*. Kliniske data viser, at akkumulation af metabolitten ikke forårsager kliniske relevante µ‑opioidvirkninger, selv efter administration af remifentanilinfusion i op til 3 dage til disse patienter.

Der er indtil videre utilstrækkelige oplysninger om sikkerheden og den farmakokinetiske aktivitet af metabolitterne ved infusion af remifentanil i over 3 dage.

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

25‑30 % af carboxylsyremetabolitten udskilles ved hæmodialyse. Hos patienter med anuri er halveringstiden af carboxylsyremetabolitten øget til 30 timer.

Nedsat leverfunktion

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

Hjerteanæstesi

Clearance af remifentanil er reduceret med ca. 20 % under hypotermisk (28 °C) kardiopulmonær bypass. En nedsat legemstemperatur sænker eliminationsclearance med 3 % pr. grad Celsius.

Pædiatriske patienter

Den gennemsnitlige clearance og fordelingsvolumen ved *steady-state* 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 bør være hurtig og svarende til det observerede hos raske unge voksne. Farmakokinetikken af carboxylsyremetabolitten hos pædiatriske patienter fra 2‑17 år svarer til farmakokinetikken for voksne efter korrektion for legemsvægtsforskelle.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Remifentanil øger varigheden af aktionspotentialet (*action potential duration*, APD) i Purkinje-fibre isoleret fra hunde. Efter administration af remifentanil blev der observeret virkninger ved koncentrationer på 1 mikromolær og derover (hvilket er højere end plasmakoncentrationer, der forekommer i klinisk praksis). Der var ingen virkning ved en remifentanilkoncentration på 0,1 mikromolær. Den primære metabolit, remifentanilsyre, viste ingen virkning på APD op til den maksimalt testede koncentration på 10 mikromolær.

Akut toksicitet

De forventede tegn på µ‑opioid-forgiftning sås hos ikke-ventilerede mus, rotter og hunde efter store intravenøse engangs-bolusdoser af remifentanil. I disse studier overlevede den mest følsomme art, hanrotter, efter administration af 5 mg/kg.

Intrakraniale blødninger forårsaget af hypoksi faldt inden for 14 dage efter remifentanil-applikationen blev seponeret.

Kronisk toksicitet

Bolusdoser af remifentanil administreret til ikke-ventilerede rotter og hunde førte til respirationsundertrykkelse i alle doseringsgrupper, og til reversible intrakraniale blødninger hos hunde. Efterfølgende undersøgelser viste, at mikroblødningerne skyldtes hypoksi og ikke specifikt kunne tilskrives remifentanil. Hjernemikroblødninger sås ikke i infusionsstudier med ikke-ventilerede rotter og hunde, fordi disse studier fandt sted ved doser, der ikke forårsagede svær respirationsundertrykkelse.

Det kan udledes af non-kliniske studier, at respirationsundertrykkelse og forbundne sequelae er den mest sandsynlige årsag til potentielt alvorlige uønskede hændelser hos mennesker.

Hos hunde gav intratekal administration af glycinformuleringen alene (dvs. uden remifentanil) anledning til agitation, smerter samt manglende koordinering og dysfunktion af bagben. Disse virkninger menes at være sekundære til hjælpestoffet glycin. På grund af blods bedre bufferegenskaber, den hurtigere fortynding og den lave glycinkoncentration i Remifentanil "hameln"-formuleringen, har disse fund ingen klinisk relevans ved intravenøs administration af Remifentanil "hameln".

Studier af reproduktionstoksicitet

Studier af passage over placenta hos rotter og kaniner viste, at afkommet eksponeres for remifentanil og/eller metabolitter heraf under vækst og udvikling. Remifentanil metabolitter går over i mælken hos diegivende rotter.

Remifentanil nedsatte fertiliteten hos hanrotter ved daglig i.v.-administration i mindst 70 dage af 0,5 mg/kg, hvilket er ca. 0.2 gange en human intravenøs infusion af en induktionsdosis på 1 mikrog/kg, med en opretholdelsesdosis på 2 mikrog/kg i henhold til mg/m2 legemsoverfladeareal for et kirurgisk indgreb, der varer 3 timer **eller** 40 gange en enkelt human bolusdosis på 2 mikrog/kg i henhold til mg/m2 legemsoverfladeareal.

Fertiliteten hos hunrotter var ikke påvirket ved i.v.-doser på op til 1 mg/kg, hvilket er 0,4 gange en human intravenøs infusion af en induktionsdosis på 1 mikrog/kg, med en opretholdelsesdosis på 2 mikrog/kg i henhold til mg/m2 legemsoverfladeareal for et kirurgisk indgreb, der varer 3 timer eller ca. 80 gange en enkelt human bolusdosis på 2 mikrog/kg i henhold til mg/m2 legemsoverfladeareal ved administration i mindst 15 dage inden parring.

Ingen teratogene virkninger er blevet observeret med remifentanil ved doser på op til 5 mg/kg hos rotter, og 0.8 mg/kg hos kaniner. Administration af remifentanil til rotter i hele den sene drægtighedsperiode og under laktation ved doser på op til 5 mg/kg i.v. havde ingen signifikant virkning på overlevelse, udvikling eller reproduktionsevne af F1‑generationen.

Genotoksicitet

Remifentanil gav ikke anledning til positive fund i en række *in-vitro*- og *in-vivo*-genotoksicitetsstudier, bortset fra *in-vitro*-muselymfom-TK-analysen, der faldt positivt ud ved metabolisk aktivering. Da muselymfomresultaterne ikke kunne bekræftes i yderligere *in-vitro*- og *in-vivo*-studier, anses behandling med remifentanil ikke at udgøre en genotoksisk fare for patienter.

Karcinogenicitet

Der er ikke blevet udført langtidskarcinogenicitetsstudier af remifentanil med dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Remifentanil "hameln" må ikke blandes med Ringerlaktat til injektion eller Ringerlaktat og glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Remifentanil "hameln" må ikke blandes med propofol i samme intravenøse blandingsopløsning. For kompatibilitet ved administration i et løbende i.v.-kateter, se pkt. 6.6).

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

*Efter rekonstitution/fortynding:*

Der er blevet påvist en kemisk og fysisk stabilitet ved brug i 24 timer ved 25 ºC og ved 2‑8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet straks anvendes, medmindre metoden til åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og betingelserne brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Remifentanil "hameln" 1 mg: 4 ml hætteglas af farveløst type I‑glas med brombutylgummiprop og låg

Remifentanil "hameln" 2 mg: 6 ml hætteglas af farveløst type I‑glas med brombutylgummiprop og låg

Remifentanil "hameln" 5 mg: 10 ml hætteglas af farveløst type I glas med brombutylgummiprop og låg

Pakningsstørrelser: 5 hætteglas pr. pakning

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rekonstitution:

Remifentanil "hameln" forberedes til intravenøs anvendelse ved at tilsætte det passende volumen (som vist i tabellen nedenfor) af en af de nedenfor angivne fortyndingsvæsker for at give en rekonstitueret opløsning med en koncentration på ca. 1 mg/ml

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Præsentation** | **Volumen af fortyndingsvæske, der skal tilsættes** | **Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning** |
| Remifentanil "hameln" 1 mg | 1 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil "hameln" 2 mg | 2 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil "hameln" 5 mg | 5 ml | 1 mg/ml |

Omrystes indtil alt er opløst. Den rekonstituerede opløsning skal være klar, farveløs og fri for synlige partikler.

Yderligere fortynding:

Efter rekonstitution må Remifentanil "hameln" ikke anvendes uden yderligere fortynding til koncentrationer på 20‑250 µg/ml med en af de nedenfor angivne injektionsopløsninger (50 µg/ml er den anbefalede fortynding til voksne, og 20‑25 µg/ml til pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover).

Til målkontrolleret infusion (TCI) er den anbefalede fortynding af Remifentanil "hameln" 20‑50 µg/ml.

Fortyndingen afhænger af infusionsudstyrets tekniske kapacitet og det forventede behov for patienten.

Der kan vælges én af følgende opløsninger til fortynding:

* Vand til injektionsvæsker
* Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning
* Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning 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

Følgende intravenøse væsker kan også anvendes ved administration i et løbende i.v.-kateter:

* Ringerlaktat til injektion
* Ringerlaktat og glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Remifentanil "hameln" er forligeligt med propofol ved administration i et løbende i.v. kateter.

Ingen andre fortyndingsvæsker må anvendes.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler før administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Ideelt set bør intravenøse infusioner af Remifentanil "hameln" være forberedt på administrationstidspunktet (se pkt. 6.3).

Indholdet i hætteglasset er til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 66418

2 mg: 66419

5 mg: 66420

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. april 2025