FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ultiva 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Ultiva 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Ultiva 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ultiva 1 mg
1 injektionsflaska innehåller 1,1 mg remifentanilhydroklorid vilket motsvarar 1 mg remifentanil.
Ultiva 2 mg
1 injektionsflaska innehåller 2,2 mg remifentanilhydroklorid vilket motsvarar 2 mg remifentanil.
Ultiva 5 mg
1 injektionsflaska innehåller 5,5 mg remifentanilhydroklorid vilket motsvarar 5 mg remifentanil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Vitt till gulvitt frystorkat pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som analgetikum vid induktion och/eller underhåll av generell anestesi under assisterad andning vid kirurgiska ingrepp inklusive anestesi vid hjärtkirurgi.
För smärtlindring och sedering vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter som är 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar och vara tränad i hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

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

Kontinuerlig infusion av Ultiva ska administreras med hjälp av funktionskontrollerad infusionspump. Infusionsslangen bör genomspolas med beredd infusionslösning och anslutas så nära infartskanylen som möjligt för att minimera eventuell dödvolym (för ytterligare information se avsnitt 6.6).

Ultiva kan även ges som datorstyrd infusion (”Target-Controlled Infusion” = TCI) med en för ändamålet godkänd infusionspump styrd enligt den farmakokinetiska modell med kovarians för ålder och ”Lean Body Mass”(LBM) som utarbetats av Minto et al. (Anesthesiology 1997;86: 10-23).

Till följd av medlets korta duration ska försiktighet iakttas för att undvika oavsiktligt avbruten tillförsel av Ultiva, t ex genom stopp i eller läckage i infusionssystemet. Vid avslutad behandling ska infartskanylen under skärpt övervakning alltid genomspolas, alternativt avlägsnas. Infusionssystem inklusive slangar bör avlägsnas för att undvika oavsiktlig administrering av Ultiva (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad spädning för generell anestesi är 50 mikrogram/ml för vuxna och 20 mikrogram/ml för barn ≥ 1 år.

Allmänanestesi
Vuxna (≤ 65 år)
Administrering med manuellt kontrollerad infusion.
Doseringen är individuell och ska titreras utifrån patientens behov.

Tabell 1. Doseringsanvisningar för vuxna (≤65 år)

Indikation	**Bolusinjektion (mikrogram/kg)**	**Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)**	
		Startdos	Intervall
Induktion av anestesi	1 (ges under minst 30 sekunder)	0,5 - 1	-
Underhåll av anestesi			
• N_2O (66 % lustgas i O_2)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
• Isofluran (0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
• Propofol (0,1 mg/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

Då långsam bolusinjektion med Ultiva ges i samband med induktion ska den ges under minst 30 sekunder.

Remifentanil minskar behovet av hypnotika nödvändiga för att underhålla anestesin, varför dosen av hypnotika bör reduceras. Isofluran och propofol ska, för att undvika alltför djup anestesi, ges enligt rekommendationen ovan (se detta avsnitt under *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

Data från kliniska prövningar är otillräcklig för att ge doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika, än de listade i tabell 1.
Erfarenheten av samtidig användning med andra opioider är mycket begränsad.

Induktion av anestesi: Ultiva ska administreras tillsammans med reducerad dos av hypnotika, t ex propofol, thiopental eller isofluran (angående dosering av hypnotika se *Samverkan med annan anestesimedicinering*). Ultiva kan ges med en infusionshastighet av 0,5 - 1 mikrogram/kg/min med eller utan initial långsam bolusinjektion av 1 mikrogram/kg under minst 30 sekunder. Om endotrakeal intubation förväntas utföras tidigast 8-10 minuter efter påbörjad Ultivainfusion är initial bolusinjektion inte nödvändig.

Underhållsdosering: Efter endotrakeal intubation, ska infusionshastigheten sänkas i enlighet med vald anestesiregim, se tabell 1. Ultivas effekt är snabbt insättande och av kort duration, och därför kan Ultivas tillförselhastighet titreras uppåt eller nedåt för att uppnå adekvat μ-opioideffekt. Därför rekommenderas, vid behov, justering av dosen med ökning om 25-100 % eller sänkning om 25-50 % med 2-5 minuters mellanrum.
Vid ytlig narkos kan tillägg av bolusinjektioner ges med 2-5 minuters mellanrum.

Samverkan med annan anestesimedicinering
Remifentanil minskar behovet av inhalerade anestesimedel, hypnotika och bensodiazepiner nödvändiga för anestesi (se avsnitt 4.5).

Under induktionsfasen har ett minskat dosbehov av thiopental och propofol påvisats. I likhet med andra opioider är graden av minskning beroende på det tidsmässiga förhållandet mellan administration av remifentanil och induktionsmedlet.

Under underhållsanestesi har doserna för isofluran och propofol kunnat reduceras med upp till 75 % vid samtidig tillförsel av remifentanil.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska långverkande smärtlindring ges i god tid före utsättande av Ultiva, så att maximal effekt hunnit uppnås. Skärpt övervakning i det postoperativa förloppet krävs med särskild hänsyn tagen till tecken på smärt/ångestgenombrott samt andnings- och cirkulationspåverkan. Val av smärtlindrande medel bör ske med hänsyn tagen till typen av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ övervakning. Möjliga tekniker för smärtlindring inkluderar långverkande orala, intravenösa eller lokala administreringssätt, kontrollerade av patient eller vårdgivare. Kliniska studier avseende vuxna vid större kirurgiska ingrepp har visat att antingen fentanyl (0,15 mg), buprenorfin (0,3 mg) eller morfin (15 mg eller 0,2 mg/kg), som administrerats 20-30 minuter före avslutad operation gett adekvat smärtlindring omedelbart postoperativt utan fördröjt uppvaknande. Upprepade lägre doser av smärtlindrande medel kan sedan ges alltefter patientens individuella behov. Vid ingrepp som förväntas ge lindrigare grad av postoperativ smärta kan administrering av andra analgetika t ex NSAID-preparat och/eller sårinfiltration med lokalanestetika rekommenderas.
När andra opioider administreras som en del i en behandling för att överföra patienten till alternativ smärtlindring måste patienten övervakas noggrant. Fördelarna med adekvat postoperativ smärtlindring måste alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Riktlinjer för smärtlindring och sedering vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter se detta avsnitt under *Användning vid intensivvård.*

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

Induktion och underhållsbehandling av anestesi hos ventilerade patienter: I samband med TCI ska Ultiva vid induktion och underhållsbehandling av vuxna (se tabell 1 i detta avsnitt under *Allmänanestesi*) användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation. Tillsammans med dessa preparat kan tillräcklig analgesi för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil mellan 3 och 8 nanogram /ml. Ultiva ska titreras efter patientens individuella behov. Vid behov för justering av målkoncentrationen rekommenderas en ökning med 25-100 % eller sänkning med 25-50 % med 2-5 minuters mellanrum. För speciellt smärtstimulerande operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 nanogram/ml bli nödvändiga.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendation, avseende manuellt kontrollerad infusion för att undvika alltför kraftigt narkosdjup (se tabell 1 och dosrekommendation i detta avsnitt under *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se avsnitt 6.6 tabell 9.

Dokumentation saknas för att rekommendera användning av TCI vid anestesi med spontanandning.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI har avbrutits eller målkoncentrationen reducerats, beräknas spontanandning återkomma vid koncentrationer på 1 till 2 nanogram/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika ha etablerats innan kirurgiska ingrepp avslutats. (Se allmänna postoperativa rekommendationer i detta avsnitt under *Administrering med manuellt kontrollerad infusion - Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande).*

Dokumentation saknas för att rekommendera användning av TCI vid postoperativ smärtlindring.

Barn (1 - 12 år)

Samtidig administrering av Ultiva och annan intravenös anestesimedicinering för induktion av anestesi har inte studerats i detalj och rekommenderas därför inte.
Administrering av Ultiva med hjälp av TCI har inte studerats på barn och rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Tabell 2 Doseringsanvisningar för barn (1 - 12 år)

Samtidigt administrerat anestesimedel*	**Bolus injektion (mikrogram/kg)**	**Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)**	
		Startdos	Vanligt förekommande do seringar (intervall)
Halotan (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevofluran (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isofluran (startdos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

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

De olika MAC startdoserna för halotan, sevofluran och isofluran återspeglar de doser som getts i kliniska prövningar. Andra startdoser har hittills inte studerats.

Då Ultiva ges som bolusdos ska injektionen ges under **minst 30 sekunder**. Operation ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att Ultivainfusionen har startats, om inte en bolusdos getts samtidigt. Barn ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring, som krävs för operationen, uppnås.

Samverkan med annan anestesimedicinering: Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att bibehålla anestesin. Isofluran, halotan och sevofluran ska därför, för att undvika alltför djup anestesi, ges enligt rekommendationerna i tabellen ovan. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se detta avsnitt under Vuxna (≤ 65 år) - *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

Riktlinjer för utsättande: När infusionen avslutats avklingar den smärtstillande effekten av Ultiva snabbt och på samma sätt som hos vuxna. Lämpliga postoperativa smärtstillande åtgärder ska vidtas (se avsnitt *Allmänanestesi – Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande*).

Riktlinjer för postoperativt omhändertagande:
Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel tillräckligt tidigt för att dessa medel ska hinna verka. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan andningsunderstödet avvecklas. (Se allmänna postoperativa rekommendationer och jämför med analgetiska vuxendoser i detta avsnitt Vuxna (≤65 år) Administrering med manuellt kontrollerad infusion *Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande*).

Nyfödda/spädbarn (<1 år): Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil hos nyfödda och spädbarn (under 1 års ålder, se avsnitt 5.1). Den farmakokinetiska profilen för remifentanil hos barn under 1 år är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se avsnitt 5.2). Det finns dock för lite kliniska data för att ge doseringsrekommendationer för denna åldersgrupp.

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

Anestesi vid hjärtkirurgi
Vuxna (≤ 65 år)

Administrering med manuellt kontrollerad infusion.

Tabell 3. Doseringsanvisningar vid anestesi vid hjärtkirurgi

Indikation	**Bolusinjektion (mikrogram/kg)**	**Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)**	
		Startdos	Vanligt förekommande do seringar (intervall)
Intubation	Rekommenderas ej	1	-
Underhåll av anestesi			

Indikation	Bolusinjektion (mikrogram/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)	
Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5 - 1	1	0,003 - 4
Propofol (startdos 50 mikrogram/kg/min)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Fortsatt postoperativ anal gesi, före extubation	Rekommenderas ej	1	0 - 1

Induktion av anestesi: Efter tillförsel av hypnotika, för att uppnå medvetslöshet, ska Ultiva ges med en infu sionshastighet av 1 mikrogram/kg/min. Bolusinjektion rekommenderas ej vid induktion på patienter som genomgår hjärtoperation. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad Ultivainfusion.

Underhållsdosering: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten justeras efter patientens behov. Vid behov kan extra bolusdoser ges. Det finns endast en begränsad mängd data för användning av Ultiva hos högriskpatienter d.v.s. patienter med dålig vänstersidig ventrikulär funktion som genomgår hjärtklaffoperation (ejektionsfraktion < 0,35). Hjärtpatienter som bedöms som högrisk, såsom patienter med dålig ventrikulär funktion, ska maximalt ges en bolusdos på 0,5 mikrogram/kg. Dessa doseringsrekommendationer gäller även vid hypotermisk kardiopulmonell bypass (se avsnitt 5.2).

Samverkan med annan anestesimedicinering: Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att bibehålla narkosen. Isofluran och propofol ska, för att undvika allför djup anestesi, ges enligt rekommendationerna i tabellen ovan. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se detta avsnitt under Vuxna (≤ 65 år) *Samverkan med annan anestesimedicinering)*

Fortsatt behandling med Ultiva för postoperativ smärtlindring i samband med fördröjd extubering: Överföring till postoperativ övervakning rekommenderas ske med bibehållen infusionshastighet. Patientens behov av postoperativ smärtlindring och sedering bör övervakas noggrant och infusionshastigheten för Ultiva anpassas efter patientens behov. För intensivvårdspatienter se detta avsnitt under *Användning vid intensivvård.*

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva:
Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel tillräckligt tidigt för att dessa medel ska hinna verka. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan andningsunderstödet avvecklas. (Se allmänna postoperativa rekommendationer i detta avsnitt Administrering med manuellt kontrollerad infusion *Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande*). Dosen ska alltid titreras till patientens individuella behov allteftersom infusionen av Ultiva reduceras.

Riktlinjer för utsättande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva har hypertoni, skakningar och värk rapporterats hos hjärtpatienter direkt efter avslutad tillförsel av Ultiva (se avsnitt 4.8). För att minimera risken för dessa symtom måste adekvat alternativ smärtlindring sättas in (se ovan) innan Ultivainfusionen sätts ut. Infusionshastigheten ska trappas ner med 25 % med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad.

Då andningsstödet avvecklas ska Ultiva-infusionen ej ökas utan endast nedtrappning ska ske, med tillägg av alternativa analgetika vid behov. Vid hemodynamiska förändringar såsom hypertoni och takykardi rekommenderas behandling med lämpliga alternativa medel.

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

Induktion och underhållsbehandling av anestesi: I samband med TCI ska Ultiva vid induktion och underhållsbehandling av vuxna (se tabell 3) användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation. Vid samtidig användning av sådana preparat krävs vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmänkirurgiska ingrepp. Blodkoncentrationer upp till 20 nanogram har använts i kliniska studier med titrering av koncentration efter patientens individuella behov. Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isoflurane och propofol administreras enligt ovanstående för att undvika alltför kraftigt narkosdjup (se tabell 3 och dosrekommendationer i detta avsnitt under *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se avsnitt 6.6 tabell 9.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI har avbrutits eller målkoncentrationen reducerats, beräknas spontanandning återkomma vid koncentrationer på 1 till 2 nanogram/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika ha etablerats innan kirurgiska ingrepp avslutats. (Se detta avsnitt under *Administrering med manuellt kontrollerad infusion -Riktlinjer för utsättande*).

Data saknas för att rekommendera användning av TCI för behandling vid postoperativ smärtlindring.

Pediatrisk population (barn 1-12 år)
Det finns ej tillräckliga kliniska data för att ge doseringsrekommendationer för barn vid anestesi i samband med hjärtkirurgi.

Användning vid intensivvård.

Vuxna
Initialt kan Ultiva användas som enda medel för smärtlindring och sedering vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter. Det finns inga data rörande säkerhet eller effekt från kontrollerade kliniska studier vid användning av Ultiva under längre tid än 3 dygn till intensivvårdspatienter (se detta avsnitt under *Nedsatt njurfunktion* och avsnitt 5.2).

Inga studier har gjorts på användning av TCI på intensivvårds patienter och därför rekommenderas inte administrering av Ultiva med TCI till dessa patienter.

För att uppnå önskad grad av smärtlindring och sedering rekommenderas initialt en infusionshastighet på 0,1 mikrogram/kg/min (motsvarar 6 mikrogram /kg/timme) till 0,15 mikrogram/kg/min (motsvarar 9 mikrogram/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrogram/kg/min (motsvarar 1,5 mikrogram/kg/timme). Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosökning.
Graden av smärtlindring och sedering ska övervakas noggrant, utvärderas regelbundet och infusionshastigheten justeras i enlighet med detta. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrogram/kg/min (motsvarande 12 mikrogram/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommits, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativum påbörjas (se tabell nedan). Dosen av sedativum

ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av analgesi krävs kan infusionshastigheten för Ultiva ökas med 0,025 mikrogram/kg/min (motsvarande 1,5 mikrogram/kg/timme).
Kontrollerade studier i upp till tre dagar har gjorts med Ultiva på intensivvårdspatienter. Ytterligare data från kliniska prövningar med längre behandlingstid är begränsade.

Tabell 4 sammanfattar initial infusionshastighet och typiska doseringsintervall som krävs för smärtlindring och sedering.

Tabell 4 Riktlinjer för dosering vid användning av Ultiva i intensivvård.

Kontinuerlig infusion mikrogram/kg/min (mikrogram/kg/timme)	
Initialdosering	Intervall
0,1 – 0,15 (6 - 9)	0,006 – 0,74 (0,36 – 44,4)

Bolusdos av Ultiva rekommenderas inte i samband med intensivvård.

Ultiva minskar dosbehovet av andra samtidigt givna sedativa. Se tabell 5 för typisk initaldosering för eventuellt samtidigt givna sedativa.

Tabell 5 Rekommenderad initaldosering av sedativum som ges samtidigt med Ultiva

Sedativum	Bolusdos (mg/kg)	Infusion (mg/kg/timme)
Propofol	Upp till 0,5	0,5
Midazolam	Upp till 0,03	0,03

För att möjliggöra separat titrering av respektive läkemedel ska de sedativa läkemedlen inte prepareras som en blandning i samma infusionspåse.

Tilläggsanalgesi för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder som kan framkalla smärta.
En ökning av infusionshastigheten kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder såsom t ex endotrakeal sugning, såromläggning samt fysioterapi. Det rekommenderas att en infusionshastighet av Ultiva på minst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) ska bibehållas under minst 5 minuter före starten av en sådan åtgärd. Ytterligare dosjusteringar kan göras varannan till var femte minut genom höjning med 25 %-50 %. Denna dosökning kan göras i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/timme) till maximalt 0,75 mikrogram/kg/min (45 mikrogram/kg/timme) har administrerats för erhållande av ökad smärtlindring i samband med ovanstående procedurer.

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva:
Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Efter administrering av Ultiva, bör risken för toleransutveckling och hyperalgesi övervägas.
Patienten ska därför, före utsättande av Ultiva, ges alternativa smärtstillande och lugnande medel för att förebygga hyperalgesi och tillhörande hemodynamiska förändringar. Dessa medel ska ges i tillräckligt god tid för att de ska hinna verka. Möjliga tekniker för smärtlindring inkluderar långverkande orala, intravenösa eller lokala administreringssätt, kontrollerade av patient eller vårdgivare. Dessa tekniker ska alltid titreras

efter patientens individuella behov allteftersom infusionen med Ultiva minskas. Det rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan behandlingen med Ultiva sätts ut.

Riktlinjer för utsättande av Ultiva i samband med extubering:
För att säkerställa ett smidigt utsättande av Ultivabehandling rekommenderas att infusionshastigheten av Ultiva stegvis minskas till 0,1 mikrogram/kg/min (motsvarande 6 mikrogram/kg/timme) under upp till en timme före extubering.

Efter extubering ska infusionshastigheten minskas med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusion en är avslutad. Under tiden då andningsunderstödet avvecklas ska Ultivainfusionen ej ökas utan endast trappas ner, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

Vid avslutad behandling ska infartskanylen under skärpt övervakning alltid genomspolas, alternativt avlägsnas. Infusionssystem inklusive slangar bör avlägsnas för att undvika oavsiktlig administrering av Ultiva.

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

Intensivvård av barn:
Data saknas för användning till barn.

Nedsatt njurfunktion:
Enligt resultat från hittills utförda studier på patienter med nedsatt njurfunktion förefaller det inte behövas någon dosjustering. Detta gäller även vid njurtransplantation. Clearance för karboxylsyrametaboliten är emellertid reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Särskilda patientgrupper

Äldre (> 65 år)
Allmänanestesi: Den inledande dosen av remifentanil under såväl induktion som underhåll av anestesi till patienter över 65 år ska reduceras till 50 % av den rekommenderade vuxendosen och ska sedan titreras efter patientens behov. En ökad känslighet för remifentanils farmakologiska effekter har observerats hos denna åldersgrupp. Dosjustering avser alla faser av anestesin.
Vid administrering med hjälp av TCI bör hos äldre patienter den initiala målkoncentrationen vara 1,5 till 4 nanogram/ml med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se detta avsnitt under *Anestesi vid hjärtkirurgi*).

Intensivvård: Initial dosreduktion behövs ej (se detta avsnitt under *Användning vid intensivvård*).

ASA III/IV patienter
Allmänanestesi och intensivvård: Eftersom ogynnsamma hemodynamiska effekter av remifentanil är mer uttalade och frekventa hos patienter med ASA III/IV än med mer långverkande opiater ska stor försiktighet iakttas vid administrering av Ultiva till denna patientgrupp. Således rekommenderas en reduktion av den inledande dosen under såväl induktion som underhåll av anestesin med efterföljande titrering utifrån patientens behov.
Vid administrering med hjälp av TCI ska en målkoncentration på 1,5 till 4 nanogram/ ml användas hos patienter med ASA III/IV och med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se detta avsnitt under *Anestesi vid hjärtkirurgi* Doseringsanvisningar vid anestesi vid hjärtkirurgi).

Personer med övervikt
Vid manuellt kontrollerad infusion för obesa patienter rekommenderas att dosen av Ultiva reduceras och baseras på idealvikten eftersom clearance och distributionsvolymen av remifentanil är bättre korrelerad till idealvikten än den verkliga vikten.
Administrering med hjälp av TCI: Vid beräkning av ”Lean Body Mass” (LBM) enligt Mintomodellen blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med ”Body Mass Index”(BMI) större än 35 kg/m^2 och hos män med BMI större än 40 kg/m^2. För att undvika underdosering till dessa patienter ska remifentanil titreras noggrant efter patientens individuella behov.

Nedsatt njurfunktion
Enligt resultat från hittills utförda studier på patienter med nedsatt njurfunktion, förefaller det inte behövas någon dosjustering.

Nedsatt leverfunktion
Studier utförda på ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion ger inga hållpunkter för att dos en behöver justeras. Emellertid kan patienter med gravt nedsatt leverfunktion vara något känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter (se avsnitt 4.4). Dessa patienter ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter behov.

Neurokirurgi
Dokumentation saknas för att fastställa en säker och effektiv dos vid neurokirurgi.

4.3 Kontraindikationer

Eftersom Ultiva innehåller glycin är epidural och intratekal användning kontraindicerad (se avsnitt 5.3).
Överkänslighet mot den aktiva substansen, fentanylanaloger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Remifentanil ska inte användas som enda anestesimedel vid kirurgisk anestesi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Personalen ska vara väl förtrogen med användningen av anestesiläkemedel samt vara utbildad i att upptäcka och behandla förväntade biverkningar av potenta opioider såsom hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

Användningen av Ultiva vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

Patienter med känd överkänslighet för opioider av en annan klass kan uppvisa en överkänslighetsreaktion efter administrering av Ultiva. Försiktighet bör iakttas innan Ultiva används hos dessa patienter (se avsnitt 4.3)

Snabbt avklingande effekt/ Övergång till alternativ smärtlindring
Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, ska smärtlindring ges före utsättande av Ultiva. Risken för

toleransutveckling och hyperalgesi med tillhörande hemodynamiska förändringar, bör övervägas vid användning i intensiv vård. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel i tillräckligt god tid för att de ska hinna verka. Valet av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och vara individuellt anpassat för patientens kirurgiska ingrepp och det förväntade post-operativa omhändertagandet. När andra opioider administreras som en del i behandlingen för att överföra patienten till alternativ smärtlindring, måste nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av Ultiva och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sederande läkemedel reserveras till patienter för vilka det inte finns några andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Ultiva samtidigt som sederande läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.
Patienter ska följas upp noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Av denna anledning rekommenderas det starkt att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksam på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Muskelrigiditet
Vid rekommenderade doser av Ultiva kan muskelrigiditet inträffa och är möjligen vanligare än med andra opioider. I likhet med andra opioider är incidensen av muskelrigiditet relaterad till dosen och administreringshastigheten. Bolusinjektioner ska därför ges långsamt (under minst 30 sekunder). Tillförseln av remifentanil ska avbrytas eller infusionshastigheten reduceras om muskelrigiditet inträffar. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en opioidantagonist ges, som emellertid även kan upphäva eller försvaga remifentanils smärtlindrande effekt. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under inledning av anestesi ska behandlas med neuromuskulärt blockerande medel och/eller tillägg av hypnotika.

Andningsdepression - preventiva åtgärder
Djup analgesi medför, som alla potenta opioider, påtaglig andningsdepression. Remifentanil ska därför endast användas under assisterad andning där resurser för övervakning och behandling av respiratoriska komplikationer finns tillgängliga. Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter med andningssvårigheter. Uppkomsten av andningsdepression ska hanteras på lämpligt sätt, bland annat genom en minskning av infusionshastigheten med 50 % eller tillfälligt avbrytande av infusionen. Till skillnad från andra fentanylanaloger har remifentanil inte visats orsaka återkommande andningsdepressioner, inte ens efter förlängd administrering. Remifentanils egenskaper torde även minska risken för sena andningsdepression er. Det har dock rapporterats fall där patienter har fått fördröjd andningsdepression 20-30 minuter efter avslutad remifentanilinfusion. Det är viktigt att patienten har uppnått full medvetandegrad och adekvat spontanandning en tid innan patienten lämnar uppvakningsavdelningen.

Kardiovaskulära effekter
Risken för kardiovaskulär påverkan i form av hypotension och bradykardi, som i sällsynta fall lett till asystoli/hjärtstillestånd (se avsnitt 4.5 och 4.8) kan minskas genom att sänka infusionshastigheten av Ultiva eller minska doseringen av övriga anestesimedel/sedativa eller genom att på ett lämpligt sätt tillföra intravenös vätska, blodtryckshöjande medel eller antikolinergika. Hypovolemiska, hypotensiva, äldre eller i övrigt sköra patienter är mer känsliga för kardiovaskulär påverkan av remifentanil.

Tolerans och opioid brukssyndrom (missbruk och beroende)
Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioid brukssyndrom kan utvecklas vid

upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioid brukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Utsättande av behandling och abstinenssyndrom
Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom efter avslutad behandling. Symtom som inkluderar takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande, framför allt efter förlängd administrering av remifentanil i mer än 3 dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig.
Användningen av Ultiva vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.
På grund av dess snabba opioida effektmönster kan även kortare tids infusion orsaka utsättningsproblem.

Oavsiktlig tillförsel
En tillräcklig mängd Ultiva kan finnas kvar i infusionssystemets dödvolym och/eller i infartskanylen för att åstadkomma andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra medel. Vid avslutad behandling ska infartskanylen under skärpt övervakning alltid genom spolas, alternativt avlägsnas. Infusionssystem inklusive slangar bör avlägsnas för att undvika oavsiktlig administrering av Ultiva.

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

Ultiva innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Remifentanil metaboliseras inte av plasmakolinesteras. Således är risken liten för interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I likhet med andra opioider minskar remifentanil behovet av bensodiazepiner och inhalerade eller intravenösa anestesimedel oavsett om det administrerats manuellt eller med hjälp av TCI, (se avsnitt 4.2 *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

Samtidig tillförsel av läkemedel som påverkar CNS kan, om doserna inte reduceras, medföra en ökad incidens av biverkningar av dessa läkemedel. Erfarenheterna avseende interaktioner med andra opioider i samband med anestesi är mycket begränsade.

Sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS -depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).
Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

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

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

Efter att ha fått Ultiva bör alkoholhaltiga drycker undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Klinisk erfarenhet av användning till gravida kvinnor saknas. Ultiva ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger risken för fostret.

Remifentanils säkerhetsprofil i samband med värkarbete eller förlossning har inte undersökts. Remifentanil ska inte användas under pågående värkarbete eller vid kejsarsnitt, eftersom det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och att fentanylanaloger kan orsaka andningsdepression hos barnet. Om remifentanil ändå administreras måste patienten och det nyfödda barnet övervakas för tecken på alltför kraftig sedering eller andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Amning
Det är okänt om remifentanil utsöndras i bröstmjölk. Eftersom fentanylanaloger utsöndras i bröstmjölk och remifentanilbesläktad substans påträffats i mjölk hos lakterande råttor som fick remifentanil, rekommenderas 24 timmars amningsuppehåll efter administrering av remifentanil för ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter narkos med remifentanil ska patienten inte köra bil eller använda maskiner. Läkaren ska bedöma när sådana aktiviteter kan återupptas. Patienten bör följas hem efter utskrivningen samt undvika alkoholhaltiga drycker.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta:	Allergiska reaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med ett annat anestetikum.
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock

Psykiatriska tillstånd	Ingen känd frekvens:	Läkemedelsberoende, abstinenssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga:	Muskelrigiditet
	Sällsynta:	Fördröjd slöhet efter uppvaknandet.
	Ingen känd frekvens:	Krampanfall
Hjärtat	Vanliga:	Bradykardi
	Sällsynta:	Asystoli/hjärtstillestånd som oftast föregåtts av bradykardi hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med ett annat anestetikum.
	Ingen känd frekvens:	AV-block, arytmi
Blodkärl	Mycket vanliga:	Hypotoni
	Vanliga:	Postoperativ hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga:	Akut andningsdepression, apné, hosta
	Mindre vanliga:	Hypoxi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga:	Illamående, kräkning
	Mindre vanliga:	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga:	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga:	Postoperativa skakningar
	Mindre vanliga:	Postoperativ värk
	Ingen känd frekvens:	Toleransutveckling

Utsättande av behandling
Symtom som inkluderar takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande av behandling med remifentanil, framför allt efter förlängd administrering av remifentanil i mer än 3 dagar (se avsnitt 4.4).

Fördröjd/sen andningsdepression kan ej uteslutas och har rapporterats (se avsnitt 4.4, *Andningsdepression - preventiva åtgärder*). Även excitation har rapporterats i samband med sövning när remifentanil har använts.

På grund av Ultivas mycket korta effektduration, har postoperativ hypertoni (vanligt 1–10 %) och postoperativ värk (mindre vanligt 0,1-0,9 %) rapporterats direkt efter att infusion med Ultiva avslutats. För att minimera risken för att detta ska uppstå måste adekvat alternativ smärtlindring ges innan infusionen med Ultiva sätts ut.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

En överdos av Ultiva förstärker de farmakologiskt förväntade effekterna av remifentanil. Beroende på Ultivas mycket korta effektduration är eventuella skadliga effekter vid överdosering begränsade till tidpunkten omedelbart efter administreringen. Patienter återhämtar sig snabbt efter att tillförseln avbrutits och normalisering sker inom 10 minuter.

I händelse av överdosering eller misstänkt sådan, ska följande åtgärder vidtas: avbryt tillförseln av Ultiva, upprätthåll fri luftväg, assistera ventilationen med syrgas och upprätthåll adekvat cirkulation. Om andnings depressionen är förenad med muskelrigiditet, kan en neuromuskulär blockerare behöva ges för att underlätta den assisterade andningen. Intravenös vätska och blodtryckshöjande medel kan behöva ges. Andra understödjande åtgärder kan också bli aktuella att vidtas.
En intravenös opioidantagonist, t ex naloxon, kan ges som specifik antidot för att häva allvarlig andningsdepression och muskelrigiditet. Andningsdepressionens duration efter en överdos av Ultiva överskrider sannolikt inte effektdurationen av en opioidantagonist.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika, opioidanestetika
ATC-kod: N01AH06

Verkningsmekanism
Remifentanil är en selektiv μ-opioidagonist med snabbt tillslag och mycket kort effektduration. Den μ-opioida effekten av remifentanil motverkas av antagonister till narkotiska medel såsom naloxon.

Farmakodynamisk effekt

Histaminbestämningar hos patienter och friska försökspersoner har inte visat några förhöjda histaminnivåer efter bolusdoser av remifentanil upp till 30 mikrogram/kg kroppsvikt.

Nyfödda/spädbarn (<1 år):

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentanil:halotan), öppen, parallell, multicenterstudie på 60 spädbarn och nyfödda ≤ 8 veckor (medelålder 5,5 veckor) med ASA fysisk status I-II som genomgick pyloromyotomi, jämfördes effekten och säkerheten av remifentanil (givet som 0,4 μg/kg/min i initial kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (givet som 0,4 % med ökning efter behov). Underhåll av anestesi erhölls genom tilläggsadministrering av 70 % dikväveoxid (N_2O) samt 30 % syrgas. Uppvakningstiderna var bättre i remifentanilgrupperna relativt till halotangrupperna (inte signifikant).

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

TIVA med remifentanil i pediatrisk kirurgi jämfördes med inhalationsanestesi i tre randomiserade, öppna studier. Resultaten sammanfattas i nedanstående tabell.

Kirurgiskt ingrepp	Ålder (år), (N)	Studieförhållanden (underhåll)	Extubering (min) (medeltal (SD))
Nedre buk/urologisk kirurgi	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/tim) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) och remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
ÖNH-kirurgi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/tim) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalationsanestesi: desfluran (1,3 MAC) och N_2O-blandning	9,4 (2,9) Inte signifikant
Allmän- eller ÖNH- kirurgi	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min)	Jämförbara extuberingstider (baserat på begränsade data)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N_2O-blandning	

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eliminering
Efter administrering av rekommenderade doser remifentanil är den effektiva halveringstiden 3-10 minuter. Genomsnittlig clearance av remifentanil hos unga friska vuxna är 40 ml/min/kg, centrala distributionsvolym en 100 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state 350 ml/kg.

Absorption
Inom rekommenderat doseringsintervall är blodkoncentrationen av remifentanil linjärt proportionell mot dos en. För varje ökning av infusionshastigheten med 0,1 mikrogram/kg/min, förhöjs blodkoncentration av remifentanil med 2,5 ng/ml. Plasmaproteinbindningen är ungefär 70 %.

Metabolism
Remifentanil är en så kallad esterasmetaboliserad opioid, som metaboliseras av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Remifentanil metaboliseras till en karboxylsyrametabolit som har försumbar aktivitet i

jämförelse med modersubstansen. Halveringstiden för denna metabolit hos friska vuxna är 2 timmar. Vid normal njurfunktion utsöndras 95 % av den primära metaboliten via njurarna inom cirka 7-10 timmar. Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

I en klinisk prövning på människa var blodkoncentrationen av remifentanil hos fostret ungefär 50 % av moderns blodkoncentration. Det arteriovenösa förhållandet mellan remifentanilkoncentrationer hos den nyfödda var ungefär 30 % vilket talar för metabolism av remifentanil hos fostret.
Clearance för remifentanil reduceras med ungefär 20 % vid hypotermisk (28 °C) kardiopulmonell bypass. Eliminationsclearance minskar med 3 % för varje grad som kroppstemperaturen sjunker.
Den snabba återhämtningen efter remifentanilbaserad smärtlindring och sedering påverkas inte vid nedsatt njurfunktion.

Remifentanils farmakokinetik förändras inte vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min). Detta gäller även efter administration vid intensivvård i upp till 3 dagar.

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos intensivvårdspatienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion, kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten överstiga 250 gånger nivån av remifentanil vid steady state hos vissa patienter. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten ej resulterar i kliniskt relevanta μ-opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar. Det finns otillräckliga data på den farmakokinetiska profilen för metaboliten efter infusion av Ultiva under mer än 3 dygn hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns inget som talar för att remifentanil extraheras under njurtransplantationsbehandling. Karboxylsyrametaboliten extraheras under hemodialys med minst 30 %.

Hos patienter med anuri ökar karboxylsyrametabolitens halveringstid till cirka 30 timmar.

Remifentanils farmakokinetik förändras inte vid gravt nedsatt leverfunktion eller hos patienter som helt saknar leverfunktion (d.v.s. under pågående levertransplantation).

Hos barn i åldern från 5 dagar till 17 år är medelclearance och distributionsvolymen vid steady state för remifentanil förhöjd hos yngre barn och sjunker vid 17 års ålder till samma värde som hos unga friska vuxna. Halveringstiden för remifentanil skiljer sig inte signifikant hos nyfödda barn, vilket tyder på att förändringar av den analgetiska effekten efter förändring av infusionshastigheten är snabb och samma som hos unga friska vuxna. Farmakokinetiken för karboxylmetaboliten är densamma hos barn 2-17 år som hos vuxna efter korrigering för skillnad i kroppsvikt.

Clearance för remifentanil är något lägre hos äldre (> 65 år) jämfört med yngre patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten ökar med stigande ålder. Därför ska den initiala dosen reduceras med 50 % till äldre patienter och sedan noggrant titreras individuellt efter behov.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intratekal administrering av enbart glycinberedningen utan remifentanil till hundar orsakade agitation, smärta och störd koordination och funktion av bakbenen. Dessa effekter tros bero på glycinkomponenten. Tack vare blodets bättre buffrande egenskaper, den snabbare utspädningen och den låga glycinkoncentrationen i Ultivaberedningen har detta fynd ingen klinisk relevans för intravenös tillförsel av Ultiva.

I likhet med andra opioidagonister har remifentanil visats förlänga aktionspotentialen i isolerade Purkinjefibrer från hund. Tröskelkoncentrationen för denna effekt var 6 gånger högre än beräknad högsta kliniska plasmakoncentration. Remifentanils huvudmetabolit remifentanilsyra påverkade inte aktionspotentialen.

Ytterligare prekliniska uppgifter som finns tillgängliga saknar klinisk relevans.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (kan användas för pH-justering vid behov)

6.2 Inkompatibiliteter

Ultiva är blandbart med 5 % glukoslösning eller natriumklorid 0,9 %.
Får inte blandas med andra läkemedel före tillförsel.

Ultiva får inte beredas, spädas eller blandas med alkaliska infusionsvätskor, t ex laktatlösningar eller propofol eftersom remifentanil hydrolyseras snabbare till dess inaktiva metabolit om det under längre perioder utsätts för förhöjt pH. Däremot kan Ultiva ges i samma infartskanyl som alkaliska infusions lösningar eller propofol.

Ultiva rekommenderas inte att ges i samma intravenösa infart som blod/serum/plasma. Anledningen är att icke-specifika esteraser i blodprodukter kan leda till hydrolys av remifentanil till dess inaktiva metabolit.

6.3 Hållbarhet

1 mg injektionsflaska: 18 månader
2 mg injektionsflaska: 2 år
5 mg injektionsflaska: 3 år

Färdigberedd lösning ska användas omedelbart eller inom 12 timmar vid förvaring vid högst 25 °C.

Överbliven lösning ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ^{O}C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ultiva pulver till injektions/infusionsvätska för intravenös användning tillhandahålls i injektionsflaskor med gummipropp och aluminiumomslag:
5 x 1 mg remifentanil i 3 ml injektionsflaskor
5 x 2 mg remifentanil i 5 ml injektionsflaskor
5 x 5 mg remifentanil i 10 ml injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ultiva bereds för intravenös användning genom att lösa lämplig mängd (1, 2 eller 5 mg) i antingen 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumklorid (1, 2 eller 5 ml) så att stamlösningen får en

remifentanilkoncentration av 1 mg/ml. Efter denna beredning ska Ultiva inte ges med manuellt kontrollerad infusion förrän ytterligare spädning gjorts med 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumklorid till lämplig koncentration (20 - 250 mikrogram/ml). Rekommenderad spädning är 50 mikrogram/ml för vuxna och 20 mikrogram/ml för barn över 1 år, men spädningen är beroende på infusionspumpens tekniska prestanda och patientens förväntade remifentanilbehov. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering med hjälp av ”Target-controlled infusion” (TCI).
Vid administrering med hjälp av TCI är rekommenderad spädning 20-50 mikrogram/ml.

Angående blandbarhet och tillförsel i samma infartskanyl se avsnitt 6.2.

Nedan följer riktlinjer för infusionshastigheter av Ultiva för manuellt kontrollerad infusion.

För att minska risken för oönskade boluseffekter bör man eftersträva den lösning som har lägst koncentration.

Tabell 6 Ultiva för injektion
Infusionshastighet (ml/kg/tim)

Tillförselhastighet (mikrogram/kg/min)	**Infusionshastighet (ml/kg/tim)**	
	20 mikrogram/ml 1mg/50 ml	50 mikrogram/ml 1mg/20 ml
0,0125	0,038	0,015
0,025	0,075	0,03
0,05	0,15	0,06
0,075	0,23	0,09
0,1	0,3	0,12
0,15	0,45	0,18
0,2	0,6	0,24
0,25	0,75	0,3
0,5	1,5	0,6
0,75	2,25	0,9
1,0	3,0	1,2
1,25	3,75	1,5
1,5	4,5	1,8
1,75	5,25	2,1
2,0	6,0	2,4

Tabell 7 Ultiva för injektion
Infusionshastighet (ml/tim) för lösning 20 mikrogram/ml

Infusionshastighet	**Patientvikt (kg)**						
(mikrogram/kg/min)	5	10	20	30	40	50	60

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

Tabell 8 Ultiva för injektion
Infusionshastighet (ml/tim) för lösning 50 mikrogram/ml

Infusionshastig-het	Patientvikt (kg)							
(mikrogram/ kg/min)	30	40	50	60	70	80	90	100
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

Följande tabell visar beräknade blodkoncentrationer av remifentanil på basis av TCI för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter vid steady state:.

Tabell 9. Blodkoncentrationer av remifentanil (nanogram/ ml) som beräknats enligt Mintos (1997) farmakokinetiska modell för olika manuellt kontrollerade

infusionshastigheter (mikrogram/kg/min) vid steady state, hos en 40-årig man som väger 70 kg och är 170 cm lång.

Infusionshastighet (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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13767, 13768, 13769

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1998-02-06
Förnyat godkännande: 2008-02-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-28