

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultiva 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Ultiva 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Ultiva 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ultiva 1 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg:aa remifentaniilia.

Ultiva 2 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg:aa remifentaniilia.

Ultiva 5 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg:aa remifentaniilia.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml remifentaniilia, jos se valmistetaan suosituksen mukaisesti (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Steriili, pyrogeeniton, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ultiva on tarkoitettu käytettäväksi laskimonsisäisesti annettavana analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana.

Analgesian aikaansaaminen koneellisesti ventiloituilla vähintään 18-vuotiailla tehohoitopotilailla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saavat antaa potilaalle vain anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinna pitäminen sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Jatkuvat Ultiva-infuusiot on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeasti virtaavaan i.v.-tippaan tai erilliseen i.v.-letkuun. Tämä infuusioletku on kytkettävä suoraan kanyyliin tai lähelle sitä, ja varmistettava että kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. kohta 6.6).

Ultiva voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiolaitetta, johon sisältyy Mintonin farmakokineettinen malli, jossa on iän ja rasvattoman ruumiinpainon kovariaatit (lean body mass, LBM) (Anesthesiology 1997; 86:10-23).

On huolehdittava siitä, etteivät infuusioletkut tukkeudu tai irtoa, sekä siitä, että jäljelle jäänyt Ultiva poistetaan huolellisesti letkuista käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Ultiva on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon; sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 4.3).

#### Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu Ultivan välikonsentraattiliuos voidaan laimentaa edelleen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Manuaalisesti ohjattua infuusiota varten Ultiva voidaan laimentaa pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (aikuisille suositeltava laimennos on 50 mikrog/ml, ja 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille 20–25 mikrog/ml).

Tavoitepitoisuusinfuusiota varten Ultivan suositeltu laimennos on 20–50 mikrog/ml.

#### Yleisanestesia

Ultivan käyttö on sovitettava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

#### *Aikuiset*

#### Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto aloitusinjektio/infuusionopeuksista ja annosrajoista:

Taulukko 1. Annostusohjeet aikuisille

KÄYTTÖAIHE	BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO mikrog/kg/min	
		aloitusnopeus	annosrajat
Anestesian induktio	1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestäväenä boluksena)	0,5–1	-
Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla - N <sub>2</sub> O (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
- Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
- Propofoli (aloitus- annos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

Induktiona annettava hidas Ultiva-bolusinjektio pitää antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen (ks. kohta Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet).

Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa 1 mainittujen nukutusaineiden kanssa ei ole.

Anestesian induktio: Ultivaa annetaan anestesian induktioon yhdessä tavanomaisten nukutusaineannosten (propofoli, tiopentaali tai isofluraani) kanssa. Ultiva voidaan antaa infuusionopeudella 0,5–1 mikrog/kg/min joko käyttäen hidasta aloitusbolusinjektiota 1 mikrog/kg

annettuna 30 sekunnin aikana tai ilman bolusinjektiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan tehdä vasta 8–10 minuutin kuluttua Ultiva-infuusion aloittamisesta, bolusinjektiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeutta pitää vähentää käytetyn anestesiatekniikan mukaisesti, kuten taulukossa 1 on esitetty. Koska Ultivan vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhykestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana lisätä 25–100 %:n lisäyksin tai vähentää 25–50 % pienennyksin joka 2.–5. minuutti halutun  $\mu$ -opioidivasteen saavuttamiseksi. Kevyen anestesian yhteydessä lisäbolusinjektioita voidaan antaa joka 2.–5. minuutti.

Anestesia spontaanisti hengittäville anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu (esim. kurkunpäänaamarin avulla): Hengityksen lamaantuminen on todennäköistä spontaanisti hengittäville anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu. Annos on säädettävä erityisen huolellisesti potilaan vaatimusten mukaan, ja koneellista hengitystä voidaan tarvita. Suositeltu vasteen mukainen aloitusinfuusionopeus täydentävänä analgeettina spontaanisti hengittäville anestesiapotilaille on 0,04 mikrog/kg/min. Annos sovitetaan haluttuun vasteeseen. Infuusionopeuksia 0,025–0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioiden antamista spontaanisti hengittäville anestesiapotilaille ei suositella.

Ultivaa ei pidä käyttää analgeettina toimenpiteissä, joissa potilas on tajuissaan tai joissa potilaan hengitystä ei tueta toimenpiteen aikana.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien sekä bentsodiatsepiinien määrää (ks. kohta 4.5).

Seuraavien anestesiassa käytettävien aineiden tarve on vähentynyt jopa 75 %, kun niitä on käytetty samanaikaisesti remifentaniilin kanssa: isofluraani, tiopentaali, propofoli ja tematsepaami.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä. Niille potilaalle, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimitehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Jos pitempivaikutteista analgesiaa ei ole saavutettu ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista, Ultivan antamista voidaan joutua jatkamaan analgesian ylläpitämiseksi välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana, kunnes pitkävaikutteinen analgeetti saavuttaa täyden tehonsa.

Ohjeet käytöstä koneellisesti ventiloiduille tehohoitopotilaille on esitetty kohdassa Käyttö tehohoidossa.

Spontaanisti hengittäville potilailla Ultivan infuusionopeutta pitää ensin vähentää nopeuteen 0,1 mikrog/kg/min. Infuusionopeutta voidaan tämän jälkeen joko lisätä tai vähentää, mutta korkeintaan 0,025 mikrog/kg/min joka viides minuutti, potilaan analgesiatason ja hengitystiheyden mukaan. Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on kaikki tarvittavat välineet hengityksen ja sydämen toiminnan seuraamiseen ja tukemiseen, sellaisten henkilöiden välittömässä valvonnassa, jotka ovat saaneet erityiskoulutuksen voimakkaiden opioidien hengitysvaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon.

Ultivan käyttöä bolusinjektioina ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Antotapa tavoitepitoisuusinfuusion käytössä

Anestesian induktio ja ylläpito ventiloiduilla potilailla: Ultivan TC-infusiota pitää käyttää yhdessä laskimoon annettavan tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloiduilla aikuispotilailla (ks. taulukko 1 kohdassa Yleisanestesia). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniiliin tavoitepitoisuudella 3–8 ng/ml. Ultiva pitää titrata potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen voimakkaasti stimuloivien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita remifentaniilipitoisuus 15 ng/ml.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkittävästi anestesian ylläpitoon vaadittavan hypnootin määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 1 ja kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Manuaalisesti ohjatulla infuusiolla saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. kohta 6.6, taulukko 11.

Koska Ultivan TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella anestesiaan potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen:

Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä, postoperatiivinen analgesia pitää aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona - Lääkkeen annon lopettaminen).

Koska Ultivan TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunhoitoon.

*Lapsipotilaat (1–12 vuotta)*

Ultivan samanaikaista käyttöä laskimoanestesian kanssa anestesian induktiossa ei ole tutkittu tarkemmin, eikä sitä sen vuoksi suositella.

Ultivan käyttöä TC-infusiona ei ole tutkittu lapsipotilailla ja sen vuoksi sitä ei suositella tälle potilasryhmälle. Ultivaa suositellaan seuraavin annoksina anestesian ylläpitoon.

Taulukko 2. Annostusohjeet lapsipotilaille (1–12 vuotta)

*Samanaikainen anestesia-aine	Bolusinjektio mikrog/kg	Jatkuva infuusio mikrog/kg/min	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset ylläpito- nopeudet
Halotaani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–0,9
Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06–0,9

\* annettuna samanaikaisesti typpioksidin kanssa suhteessa 2:1

Bolusinjektiona Ultiva tulee antaa **vähintään 30 sekunnin kestoisena**. Kirurgista toimenpidettä ei saa aloittaa ennen kuin Ultiva-infusion aloittamisesta on kulunut vähintään 5 minuuttia, jos samanaikaista bolusannosta ei ole annettu. Kun Ultivaa annetaan yksinomaan typpioksidin (70 %) kanssa, tyypillisten ylläpitoinfusionopeuksien tulisi olla 0,4–3 mikrog/kg/min, ja vaikka asiaa ei olekaan erityisesti tutkittu, aikuisista saadut tiedot viittaavat siihen, että 0,4 mikrog/kg/min on sopiva aloitusnopeus. Lapsipotilaita pitää seurata, ja annos titrata kirurgisen toimenpiteen edellyttämän

sopivan anestesia- ja analgesian mukaiseksi.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania pitää antaa edellä mainitun suosituksen mukaisesti liiallisten hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, välttämiseksi. Annossuosituksia remifentaniiliin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. kohta Aikuiset – samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta vaikutusta ei ole enää jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

Vastasyntyneet/imeväiset (iältään alle 1 vuotta)

Remifentaniilista on vähän kliinisistä tutkimuskokemusta vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla, ks. kohta 5.1). Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä/pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. kohta 5.2). Koska käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi kliinistä tietoa, Ultivan antoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentaniilista on vähän kliinistä tutkimuskokemusta pikkulasten laskimoanestesiassa (ks. kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat kuitenkin riittämättömät annossuosituksen antamista varten.

Anestesia sydänkirurgisilla potilailla

Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukko 3. Annostusohjeet sydänkirurgiassa

KÄYTTÖAIHE	BOLUS-INJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset infuusionopeudet
Intubaatio	Ei suositella	1	--
Anestesian ylläpito			
• Isofluraani (aloitusannos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003–4
• Propofoli (aloitusannos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Postoperatiivisen analgesian jatkaminen, ennen ekstubointia	Ei suositella	1	0–1

Anestesian induktio: Toivotun anestesiaasyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen Ultivaa pitää antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Ultivan bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalisen intubaation saa tehdä aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

Anestesian ylläpito: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeus pitää titrata potilaan tarpeen mukaisesti. Tarpeen mukaan voidaan myös antaa lisäbolusannoksia. Riskiryhmiin kuuluville sydänpotilaille, kuten sellaisille, joiden sydämen kammiot toimivat huonosti tai joille tehdään läppäleikkaus, saa antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos. Nämä annossuosituksot sopivat myös hypotermiassa tehtävän kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.2 - Anestesia sydänkirurgiassa).

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa kuten edellä olevassa taulukossa on suositeltu, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää. Remifentaniilin samanaikaisesta käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole annossuosituksia (ks. kohta Aikuiset – Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

#### Ohjeet potilaan postoperatiivista hoitoa varten

Ultivan annon jatkaminen postoperatiivisesti analgesian ylläpitoa varten ennen ekstubaatiota: Potilasta heräämööön siirrettäessä on suositeltavaa, että Ultivan infuusionopeus pidetään samana kuin leikkauksen loppuajana. Heräämössä potilaan analgesian ja sedaation tasoa on seurattava huolellisesti, ja Ultivan infuusionopeus on sovitettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaiseksi (ks. kohta Käyttö tehohoidossa).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä. Ennen kuin Ultivan anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa, jotta nämä valmisteet ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Sen vuoksi on suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin potilas irrotetaan respiraattorista.

Ultivan annon lopettaminen: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja kipuja on raportoitu sydänpotilailla välittömästi Ultivan annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotta näiden esiintymisen riski voitaisiin minimoida, on varmistettava riittävä vaihtoehtoinen analgesia (ks. edellä) ennen kuin Ultiva-infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas irrotetaan respiraattorista, Ultiva-infusiota ei pidä lisätä, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

On suositeltavaa, että hemodynaamiset muutokset, kuten hypertensio ja takykardia, hoidetaan asiaankuuluvilla muilla lääkkeillä.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

#### Antotapa TC-infusiona

Anestesian induktio ja ylläpito: Ultivan TC-infusiota tulisi käyttää yhdessä laskimoon annettavan tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloituilla aikuispotilailla (ks. taulukko 3). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla, jotka vastaavat suurempia yleisanestesiassa käytettäviä arvoja. Kun remifentaniili on titrattu potilaan yksilöllisen vasteen mukaiseksi, kliinisissä tutkimuksissa on todettu jopa 20 ng/ml:n pitoisuuksia veressä.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkitsevästi anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnootin määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 3 ja edellä kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Manuaalisesti ohjatun infuusion seurauksena saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. kohta 6.6, taulukko 11.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen:

Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisesti ohjatun infuusionkin yhteydessä, postoperatiivinen analgesia pitää aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona – Lääkkeen annon lopettaminen).

Koska saatavilla ei ole riittävästi tietoa, Ultivan TCI-käyttöä ei suositella postoperatiiviseen kivunhoitoon.

*Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)*

Annostusohjeita ei voida antaa Ultivan käytöstä sydänkirurgiassa, koska saatavilla ei ole riittävästi tietoa.

Käyttö tehohoidossa

*Aikuiset*

Ultivaa voidaan käyttää analgesian aikaansaamiseksi koneellisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla. Sedatiivisia valmisteita tulee lisätä tarpeen mukaan.

Ultivan turvallisuus ja teho on osoitettu hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Ultivaa on annettu jopa kolmen päivän ajan (ks. kohta Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja kohta 5.2). Sen vuoksi Ultivan käyttöä ei suositella kolmea päivää pitempään.

Ultivan käyttöä TC-infusiona ei ole tutkittu tehohoitopotilailla, ja sen vuoksi sitä ei suositella tälle potilasryhmälle.

On suositeltavaa, että Ultivan aloitusnopeus on aikuisilla 0,1–0,15 mikrog/kg/min (6–9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus pitää titrata 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksin, jotta saavutetaan toivottu analgesia. Annosten sovittamisen välin pitää olla vähintään 5 minuuttia. Potilasta pitää seurata säännöllisesti, ja Ultivan infuusionopeutta muuttaa tarpeen mukaan. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h), ja sedaatio on tarpeen, on suositeltavaa aloittaa annostelu jollain sopivalla sedatiivisella lääkeaineella (ks. jäljempänä). Kyseisen valmisteen annos on titrattava toivotun sedaation saavuttamiseksi. Jos lisäanalgesia on tarpeen, Ultivan infuusionopeutta voidaan lisätä 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksin.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisestä annosvälistä analgesian aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 4. Annostusohjeet tehohoidossa

<b>JATKUVA INFUUSIO</b> <b>mikrog/kg/min (mikrog/kg/h)</b>	
<b>Aloitusnopeus</b>	<b>Vaihteluväli</b>
0,1–0,15 (6–9)	0,006–0,74 (0,38–44,6)

Ultivan bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Ultivan käyttö vähentää kaikkien muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivisten lääkeaineiden annostustarvetta. Taulukossa 5 on tyyppisiä sedatiivisten lääkeaineiden aloitusannoksia, jos niitä tarvitaan.

Taulukko 5. Sedatiivisten lääkkeiden suositeltuja aloitusannoksia

<b>Lääkeaine</b>	<b>Bolus (mg/kg)</b>	<b>Infuusio (mg/kg/h)</b>
Propofoli	ad 0,5	0,5
Midatsolaami	ad 0,03	0,03

Jotta eri lääkeaineiden erillinen titraus on mahdollista, sedatiivisia aineita ei pidä sekoittaa keskenään samaan infuusiopussiin.

Lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia toimenpiteitä:

Ultivan infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä, jotta saavutetaan lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia ja/tai kivuliaita toimenpiteitä, kuten endotrakeaalinen imu, haavan sidonta ja fysioterapia. On suositeltavaa ylläpitää vähintään 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) infuusionopeutta ainakin 5 minuutin ajan ennen ärsykeitä aiheuttavan toimenpiteen aloittamista. Jos lisäanalgesiatarve on odotettavissa tai se on olemassa, Ultivan annosta voidaan suurentaa 25–50 %:n lisäyksin 2–5 minuutin välein. Ärsykeitä aiheuttavien toimenpiteiden aikana keskimääräiset infuusionopeudet lisäanalgesian saavuttamiseksi ovat olleet 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/h), enintään 0,74 mikrog/kg/min (45 mikrog/kg/h).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan annon lopettamista:

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä infuusion kestosta riippumatta. Ultivan annon jälkeen toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi ennen Ultivan annon lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkeaineita, jotta hyperalgesia ja siihen liittyvät hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Nämä lääkkeet on annettava riittävän ajoissa, jotta ne ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Analgesiavaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset oraaliset, laskimoon annettavat tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse. Nämä eri lääkkeet on aina titrattava potilaan tarpeen, mukaan kun Ultiva-infuusiota pienennetään. On suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin Ultivan anto lopetetaan.

μ-opioidiagonistien pitkäaikaisen annon yhteydessä aikaa myöten kehittyvä toleranssi on mahdollinen.

Ohjeet ekstubaatiota ja Ultivan annon lopettamista varten:

Jotta voidaan varmistaa miellyttävä palautuminen Ultiva-pohjaisesta lääkityksestä, on suositeltavaa



titrata Ultivan infuusionopeus asteittain annokseen 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) yhden tunnin kuluessa ennen ekstubaatiota.

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta pitää vähentää 25 %:n pienennyksin vähintään 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas irrotetaan respiraattorista, Ultiva-infuusiota ei pidä lisätä, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Ultivan annon lopettamisen jälkeen i.v.-kanyyli pitää puhdistaa tai poistaa, jotta estetään myöhempi tahaton lääkkeen anto.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

#### *Tehohoidossa olevat lapsipotilaat*

Tällaisista potilaista ei ole tietoja saatavilla.

#### *Tehohoitopotilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt*

Edellä mainittuihin suositusannoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, karboksyylihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienenee (ks. kohta 5.2).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Vanhuksat (yli 65-vuotiaat)*

Yleisanestesia: Yli 65-vuotiaille annettavan remifentaniilialoitusannoksen pitää olla puolet suositellusta aikuisten annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyntä herkkyyttä remifentaniilin farmakologisille vaikutuksille. Tämä annoksen sovittaminen koskee kaikkia anestesiavaiheita, induktiota, ylläpitoa ja postoperatiivista analgesiaa.

Kun Ultivaa annetaan TC-infuusiona, alkutavoitepitoisuuden pitää olla 1,5–4 ng/ml, koska iäkkäät potilaat ovat herkempiä Ultivan vaikutuksille. Sen jälkeen annos titrataan vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. Annostusohjeet sydänkirurgiassa).

Tehohoito: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. Käyttö tehohoidossa).

##### *Ylipainoiset potilaat*

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infuusiota suositellaan, että ylipainoisten potilaiden Ultiva-annosta pienennetään ja että se perustuu ihannepainoon, koska tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa rasvatonta ruumiinpainoa (lean body mass, LBM), jota käytetään Minto-mallissa, se yleensä aliarvioidaan naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on suurempi kuin 35 kg/m<sup>2</sup>, ja miespotilailla, joiden BMI on yli 40 kg/m<sup>2</sup>. Jotta aliannostus voidaan näillä potilailla välttää, remifentaniilin TC-infuusio pitää titrata huolellisesti yksilöllisen vasteen mukaan.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten

vajaatoimintaa, tehohoitopotilaat mukaan lukien.

### *Maksan vajaatoiminta*

Pienellä määrällä maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tehdyt tutkimukset eivät anna aihetta erityisiin annosten muutoksiin. Potilaat, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voivat kuitenkin olla jonkin verran herkempiä remifentaniilin hengitystä salpaavalle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

### *Neurokirurgia*

Neurokirurgisista potilaista saatu suppea kokemus on osoittanut, että erityisiä annostusohjeita ei ole tarvetta antaa.

### *ASA III/IV -potilaat*

Yleisanestesia: Ultivan antamisessa ASA III/IV -potilaille on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, koska voimakkaiden opioidien hemodynaamiset vaikutukset ovat heillä todennäköisesti voimakkaammat. Sen vuoksi näiden potilaiden hoidossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä sekä hoitovasteen seurantaa. Tiedot lapsipotilaista ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä ASA III/IV potilailla pitää käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5–4 ng/ml ja titrata sen jälkeen vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta Annostusohjeet sydänkirurgiassa).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Koska Ultiva-valmisteessa on glysiiniä, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 5.3).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentanyylianalogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ultivaa ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa hoitotiloissa, joissa on täydellinen hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saa antaa vain anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinnapito sekä koneellisen hengityksen käyttö. Koneellisesti ventiloitujen tehohoitopotilaiden Ultiva-hoidon pituus ei saisi ylittää kolmea päivää.

Potilaat, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muihin luokkiin kuuluville opioideille, saattavat saada yliherkkyysreaktion Ultivan annon seurauksena. Näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta ennen Ultivan antoa (ks. kohta 4.3).

### Vaikutuksen nopea loppuminen/siirtyminen vaihtoehtoiseen analgesiaan

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä. Potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. Toleranssin, hyperalgesian ja siihen liittyvien hemodynaamisten muutosten

mahdollisuus on otettava huomioon, kun Ultivaa käytetään tehohoidossa. Ennen Ultivan lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkeaineita. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmisteen valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan. Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

#### Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Ultiva-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslaman, kooman tai kuoleman. Näiden riskien takia tällaisten sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö pitää rajoittaa potilaisiin, joille ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Jos Ultiva-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä.

Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa, että potilaita ja heidän hoitajiaan kehoitetaan tarkkailemaan tällaisten oireiden ilmaantumista (ks. kohta 4.5).

#### Hoidon keskeyttäminen ja vieroitusoireyhtymä

Lyhyin aikavälein toistuva, pitkään jatkuva käyttö voi johtaa vieroitusoireyhtymän kehittymiseen hoidon lopettamisen jälkeen. Remifentaniili hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä on raportoitu harvoin sydämen tiheälyöntisyyttä, verenpaineen kohoamista ja agitaatiota erityisesti yli kolme päivää jatkuneen hoidon yhteydessä. Näissä tapauksissa infuusion uudelleenaloittamisesta ja asteittaisesta vähentämisestä on ollut hyötyä. Hengityskoneessa oleville tehohoitoipotilaille Ultivaa ei suositella käytettäväksi yli kolmen päivän ajan.

#### Lihaskäykkyyden estäminen ja hoito

Suosittelullakin annoksilla saattaa esiintyä lihaskäykkyyttä. Kuten muidenkin opioidien käytössä, lihaskäykkyyden esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi hitaat bolusinjektiot pitää antaa vähintään 30 sekunnin kestoisina.

Remifentaniilin aikaansaamaa lihaskäykkyyttä on hoidettava tarvittavin tukitoimin osana potilaan kliinistä tilaa. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevää voimakasta lihaskäykkyyttä on hoidettava antamalla hermo-lihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänukutusaineilla. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvää lihaskäykkyyttä voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä infuusionopeutta. Lihaskäykyys häviää muutamassa minuutissa remifentaniili-infuusion lopettamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa opioidiantagonistia. Tämä voi kuitenkin kumota tai vähentää remifentaniilin analgeettisia vaikutuksia.

#### Hengityslaman estäminen ja hoito

Kuten kaikkien voimakkaiden opioidien käytössä, perusteelliseen analgesiaan liittyy merkittävä hengityslama. Sen vuoksi remifentaniilia saa käyttää vain sellaisissa toimitiloissa, joissa on laitteet hengityslaman seuraamiseen ja hoitoon. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt. Jos hengitys lamaantuu, tämä on hoidettava asianmukaisesti mm. hidastamalla infuusionopeutta 50 % tai lopettamalla infuusio väliaikaisesti. Muista fentanyylialoageista poiketen remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkänkään antamisen jälkeen. Koska monet seikat kuitenkin vaikuttavat postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävästi spontaanisti, ennen kuin potilas siirretään heräämöstä.

### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaaristen vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian (jotka voivat joskus harvoin johtaa sydänpysähdykseen), vaaraa voidaan vähentää hidastamalla Ultivan infuusionopeutta tai muiden samanaikaisesti käytettyjen anestesia-aineiden annosta tai käyttämällä i.v.-nesteitä, vasopressiivisiä tai antikolinergisiä aineita tilanteen mukaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Heikkokuntoiset, hypovoleemiset, hypotensiiviset ja iäkkäät potilaat voivat olla muita herkempiä remifentaniilin kardiovaskulaarisille vaikutuksille.

### Tahaton lääkkeen antaminen

I.v.-letkujen tai kanyylin kuolleessa tilassa voi olla riittävästi Ultivaa jäljellä saamaan aikaan hengityslaman, apneaa ja/tai lihasjäykkyyttä, jos letkut huuhdotaan i.v.-nesteellä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla Ultiva nopeaan i.v.-tippaan tai erillisen i.v.-letkun kautta, joka poistetaan, kun Ultivan anto lopetetaan.

### Vastasyntyneet/pikkulapset

Ultivan käytöstä vastasyntyneille/alle 1-vuotiaille pikkulapsille on vähän kokemusta (ks. kohdat 4.2 Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta) ja kohta 5.1).

### Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).

### Ultiva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Plasman koliinisteraasit eivät metaboloivat remifentaniilia; sen vuoksi ei ole oletettavaa, että sellaisilla lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloit, olisi yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

Kuten muutkin opioidit, remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja i.v.-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien annoksia, kun sitä annetaan manuaalisesti ohjattuna infuusiona tai TC-infuusiona (ks. kohta 4.2). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilailla saattaa esiintyä enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet: Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan additiivisen vaikutuksen takia. Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annosta ja hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Remifentaniilin käyttäminen samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton

estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa voi suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinireyhtymän riskiä. MAO-estäjien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta. Irreversiibelien MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen remifentaniilin käyttämistä.

Ultivan kardiovaskulaariset vaikutukset (hypotensio ja bradykardia – ks. kohdat 4.4 ja 4.8) saattavat voimistua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä, kuten beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia.

Ultivan saamisen jälkeen on suositeltavaa välttää alkoholin juomista.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Ultivaa saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö remifentaniili ihmisen rintamaitoon. Koska fentanyylianalogit erittyvät rintamaitoon ja remifentaniiliperäistä ainetta havaittiin rotan maidossa remifentaniilin antamisen jälkeen, imettäviä äitejä pitää neuvoa keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

##### Synnytys

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta remifentaniilin käyttöä voitaisiin suositella synnytyksen tai keisarileikkauksen yhteydessä. Tiedetään, että remifentaniili läpäisee istukan, ja fentanyylianalogit voivat aiheuttaa lapselle hengityksen salpaantumista. Jos remifentaniilia kuitenkin käytetään, on potilasta ja vastasyntyntä seurattava liiallisen sedaation tai hengityslaman varalta (ks. kohta 4.4).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remifentaniilianestesian jälkeen potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita. Lääkärin tulee päättää, milloin potilas voi jälleen ajaa autoa tai käyttää koneita. Suositellaan, että potilaalla on saattaja, kun hän lähtee sairaalasta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät remifentaniilin käytön yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat suoraan seurausta  $\mu$ -opioidiagonistifarmakologiasta. Nämä haittavaikutukset häviävät minuuttien kuluessa, kun remifentaniilin anto lopetetaan tai antonopeutta hidastetaan.

Esitetyt esiintyvyyshyöt määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen:	Allergisia reaktioita, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa
	Tuntematon:	Anafylaktinen shokki

Psyykkiset häiriöt	Tuntematon:	Lääkeriippuvuus, vieroitusoireyhtymä
Hermosto	Hyvin yleinen:	Luurankoliikkeen jäykkyys
	Harvinainen:	Väsymys (yleisanestesiasta toipumisen aikana)
	Tuntematon:	Kouristukset
Sydän	Yleinen:	Bradykardia
	Harvinainen:	Sydänpysähdys, jota yleensä edeltää bradykardia ja jota on esiintynyt silloin, kun remifentaniilia on annettu yhdessä muiden anestesia-aineiden kanssa.
	Tuntematon:	Eteis-kammiokatkos, rytmihäiriö
Verisuonisto	Hyvin yleinen:	Hypotensio
	Yleinen:	Postoperatiivinen hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen:	Akuutti hengityslama, apnea, yskä
	Melko harvinainen:	Hypoksia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinainen:	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen:	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen:	Postoperatiiviset vilunväristykset
	Melko harvinainen:	Postoperatiiviset kivut
	Tuntematon:	Lääketoleranssi

#### Hoidon lopettaminen

Remifentaniilin käytön lopettamiseen liittyviä oireita, mukaan lukien takykardia, hypertensio ja agitaatio, on raportoitu harvoin hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä, erityisesti pitkittyneen yli 3 vuorokautta kestäneen annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapajon jatkuvan arvioinnin. Terveystuon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kaikkien voimakkaiden opioidianalgeettien yliannostus todetaan pitkittyneinä farmakologisina vasteina. Koska Ultivan vaikutusaika on erittäin lyhyt, yliannoksen haitalliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamisen jälkeiseen aikaan. Vaste lääkkeen antamisen lopettamiseen on nopea, ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostusta tapahtuu tai epäillään, on toimittava seuraavasti: lopetetaan Ultivan antaminen, pidetään hengitystiet avoimena, aloitetaan koneellinen tai kontrolloitu hengitys käyttäen happiseosta ja pidetään yllä riittävät kardiovaskulaaritoiminnot. Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita lihasrelaksanttia. Tarvittaessa voidaan antaa laskimoon annettavia nesteitä ja verenpainetta nostavaa ainetta hypotension hoitoon sekä muita tukitoimia.

Jotain i.v.-opioidiantagonistia, esim. naloksonia, voidaan antaa spesifinä vasta-aineena voimakkaan hengityslaman ja lihasjäykkyyden hoitoon. Ultivan yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pitempään.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianestetit, ATC-koodi N01AH06.

#### Vaikutusmekanismi

Remifentaniili on selektiivinen  $\mu$ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoisen. Remifentaniilin  $\mu$ -opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisten aineiden antagonisteilla, esim. naloksonilla.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Potilaille ja terveille vapaaehtoisille tehdyt histamiinimääritykset eivät ole osoittaneet histamiinipitoisuuksien kohoamista, kun ad 30 mikrog/kg remifentaniilia on annettu boluksena.

#### Vastasyntyneet/pikkulapset (alle 1-vuotiaat)

Satunnaistetussa (suhteessa 2:1, remifentaniili:halotaani), avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 60 pikkulasta ja korkeintaan 8 viikon ikäistä vastasyntynyttä (keskiarvo 5,5 viikkoa) pyloromyotomialeikkauspotilasta, joiden ASA-luokitus oli I–II, remifentaniilin tehoa ja turvallisuutta (lähtöannos 0,4 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona, tarvittaessa täydentäviä annoksia tai infuusionopeusmuutoksia) verrattiin halotaaniin (halotaania 0,4 %, tarvittaessa täydentäviä annoksia). Anestesian ylläpito saavutettiin antamalla lisäksi 70 % dityppioksidia ( $N_2O$ ) ja 30 % happea. Toipumisajat olivat parempia remifentaniiliryhmissä verrattuna halotaaniryhmiin (ei tilastollisesti merkitsevää eroa).

Käyttö laskimoanestesiassa (TIVA) - 6 kk–16 vuoden ikäiset lapset

Lastenkirurgiassa verrattiin remifentaniilia laskimoanestesiassa (TIVA) inhalaatioanestesiaan kolmessa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa. Tulokset on esitetty oheisessa taulukossa.

Kirurginen toimenpide	Ikä (v), (n)	Tutkimusasetelma (ylläpito)	Ekstubaatio (min) (keskiarvo (keskihajonta))
Alavatsa/virtsaelinkirurgia	0,5–16 (120)	TIVA: propofoli (5-10 mg/kg/h) + remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1,0–1,5 MAC) ja remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	4–11 (50)	TIVA: propofoli (3 mg/kg/h) + remifentaniili (0,5 mikrog/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalaatioanestesia: desfluraani (1,3 MAC) ja N <sub>2</sub> O sekoitus	9,4 (2,9) Ei merkitsevä
Yleis- tai korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	2–12 (153)	TIVA: remifentaniili (0,2–0,5 mikrog/kg/min) + propofoli (100-200 mikrog/kg/min)	Vastaavanlaiset ekstubaatioajat (perustuen vähäiseen kokemukseen)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1–1,5 MAC) + N <sub>2</sub> O sekoitus	

Alavatsa/virtsaelinkirurgiatutkimuksessa remifentaniili/propofolia verrattiin remifentaniili/sevofluraaniin. Tutkimuksessa hypotensiota esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/sevofluraaniryhmässä, ja bradykardiaa esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/propofoliryhmässä. Korva-, nenä- ja kurkkukirurgiatutkimuksessa verrattiin remifentaniili/propofolia desfluraani/dityppioksidin. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevästi nopeampaa sydämen sykettä potilailla, jotka saivat desfluraani/dityppioksidia verrattuna remifentaniili/propofolia saaneisiin potilaisiin ja lähtöarvoihin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Eliminaatio

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, efektiivinen puoliintumisaika on 3–10 minuuttia. Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg, keskustilan jakautumistilavuus on 100 ml/kg, ja vakaan tilan jakautumistilavuus 350 ml/kg.

### Imeytyminen

Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosvälillä. Jokaisesta 0,1 mikrog/kg/min infuusionopeuden lisäyksestä veren remifentaniilipitoisuus suurenee 2,5 ng/ml. Remifentaniili sitoutuu noin 70-prosenttisesti plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Remifentaniili metaboloituu pääasiassa epäspesifisten veren ja kudosten esteraasien välityksellä. Remifentaniilin metaboliassa syntyy karboksyylihappometaboliitti, jonka teho koirilla on 1/4600 remifentaniilin tehosta. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiivisuus liittyy kokonaan kanta-aineeseen. Tämän metaboliitin aktiivisuudella ei näin ollen ole kliinistä merkitystä. Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, remifentaniilin ensisijaisen metaboliitin 95-prosenttinen eliminaatio munuaisten kautta kestää noin 7–10 tuntia. Remifentaniili ei ole plasman koliiniesteraasin substraatti.

### Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon

Rotilla ja kaniineilla tehdyt istukan läpäisevyyttä koskevat tutkimukset osoittivat, että poikaset altistuivat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehittymisensä aikana. Remifentaniilin liittyviä aineosia siirtyy imettävien rottien maitoon. Ihmisillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa remifentaniilipitoisuus sikiön veressä oli noin 50 % pitoisuudesta äidin veressä. Sikiön



remifentaniilipitoisuuksien valtimo-laskimosuhde oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä.

### Anestesia sydänkirurgiassa

Remifentaniilin puhdistuma pienenee noin 20 % hypotermisen (28 °C) kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen aikana. Ruumiinlämmön aleneminen vähentää eliminaatiopuhdistumaa 3 % jokaista Celsius-astetta kohden.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminta ei vaikuta nopeaan palautumiseen Ultiva-pohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

Remifentaniilin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla edes 3 päivää kestävästä annostelun jälkeen tehohoito-olosuhteissa.

Karboksyylihappometaboliitin puhdistuma vähenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Joillakin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla karboksyylihappometaboliitin pitoisuus saattaa suurentua yli 250-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kumuloituminen ei johda kliinisesti merkittäviin  $\mu$ -opioidivaikutuksiin edes silloin, kun näille potilaille annetaan remifentaniili-infuusioita jopa kolmen päivän ajan. Metaboliitin turvallisuudesta ja farmakokineettisestä profiilista on riittämättömästi tietoa olosuhteissa, joissa Ultiva-infuusioita olisi annettu yli kolmen päivän ajan.

Mitään viitteitä ei ole siitä, että remifentaniili poistuisi munuaiskorvaushoidon aikana.

Karboksyylihappometaboliitista poistuu hemodialyysin aikana vähintään 30 %.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan huomattava vajaatoiminta ei vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai jotka ovat siirtoleikkauksessa sellaisessa vaiheessa, jossa maksa ei toimi. Potilaat, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voivat olla jonkin verran alttiimpia remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

### Lapsipotilaat

Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma ja vakaan tilan jakautumistilavuus suurenevät nuoremmilla lapsilla ja pienentyvät nuorten terveiden aikuisten arvoihin 17 vuoden ikään mennessä. Vastasyntyneillä remifentaniilin eliminaation puoliintumisaika ei ole merkittävästi erilainen kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Remifentaniilin infuusionopeuden muutoksen jälkeen analgesiavaikutusten muutokset ovat nopeita ja samanlaisia kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Karboksyylihappometaboliitin farmakokinetiikka 2–17-vuotiailla lapsipotilailla on samanlainen kuin aikuisilla, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

### Vanhukset

Remifentaniilin puhdistuma vanhuksilla (> 65 v) on vähentynyt jonkin verran verrattuna nuoriin potilaisiin. Remifentaniilin farmakodynaaminen aktiivisuus lisääntyy iän myötä. Vanhemmilla potilailla remifentaniilin EC50 delta-aaltojen muodostumiselle EEG:ssä on 50 % alempi kuin nuorilla potilailla; sen vuoksi remifentaniilin aloitusannosta pitää vanhuksilla pienentää 50 %, jonka jälkeen annos titrataan potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Remifentaniili, kuten muutamat muutkin fentanyylianalogit, aiheutti aktiopotentiaalin keston pidentymisen koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä. Vaikutusta ei ollut pitoisuudella 0,1 mikromol (38 ng/ml). Vaikutukset todettiin pitoisuudella 1 mikromol (377 ng/ml), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevät pitoisuudella 10 mikromol (3770 ng/ml). Nämä pitoisuudet ovat 12- ja 119-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin vapaisiin pitoisuuksiin nähden (tai 3- ja 36-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin pitoisuuksiin nähden kokoveressä) käytettäessä suurinta suositeltua terapeutista annosta.

#### Akuutti toksisuus

Hiirillä, rotilla ja koirilla, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, havaittiin odotetusti merkkejä  $\mu$ -opioidimyrkytyksestä suurten yksittäisten laskimoon annettujen remifentaniilibolusannosten antamisen jälkeen. Näissä tutkimuksissa herkimmän lajin, urosrotan, eläimet säilyivät hengissä, kun niille annettiin annos 5 mg/kg. Koirien aivoissa havaitut hypoksian aikaansaamat mikroverenvuodot hävisivät 14 vuorokauden kuluessa lääkkeen antamisesta.

#### Toistuvien annosten toksisuus

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusinjektioina, niille aiheutui hengityslamaa kaikissa annosryhmissä ja lisäksi ohimeneviä mikroaivoverenvuotoja koirille. Mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta, eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömällä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan vakavaa hengityslamaa.

Prekliinisten tutkimusten perusteella hengityslama ja sen seuraukset ovat todennäköisin syy, joka voi aiheuttaa ihmisille vakavia haittavaikutuksia.

Kun koirille annettiin glysiinimuotoa yksinään (ts. ilman remifentaniilia) intratekaalisesti, siitä aiheutui ärtyneisyyttä, kipua ja takajalkojen toimintahäiriötä sekä koordinaatio-ongelmia. Näiden vaikutusten uskotaan olevan seurausta glysiinikomponentista. Koska veri toimii paremmin puskurina ja koska laimentuminen on nopeampaa ja Ultivan glysiinipitoisuus on pieni, tällä havainnolla ei ole kliinistä merkitystä Ultivan i.v.-annostuksen kannalta.

#### Hedelmällisyystutkimukset

Remifentaniili heikensi urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin vähintään 70 vuorokauden ajan (annoksesta riippumatta). Remifentaniili ei vaikuttanut naarasrottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Remifentaniilin antaminen rotille koko tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen ajan ei vaikuttanut F<sub>1</sub>-sukupolven hengissä säilymiseen, kehittymiseen tai hedelmällisyyteen.

#### Geenitoksisuus

Remifentaniili ei ollut geenitoksinen niissä lukuisissa *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustutkimuksissa, joita tehtiin, paitsi *in vitro* hiiren lymfooma tk-tutkimuksessa, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatiojärjestelmä. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaille geenitoksista riskiä.

#### Karsinogeenisuus

Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

glysiini  
kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
natriumhydroksidi (tarvittaessa pH:n säätöön sopivaan arvoon)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ultivan saa saattaa käyttökuntoon ja laimentaa vain suositeltuihin infuusioliuoksiin (ks. kohta 6.6).

Sitä ei saa saattaa käyttökuntoon, liuottaa tai sekoittaa Ringerin laktaattiin eikä Ringerin laktaattiin, jossa on 5 % glukoosia.

Ultivaa ei saa liuottaa propofolin kanssa samaan infuusiopussiin ennen antoa.

Ultivan antamista saman i.v.-letkun kautta veren/seerumin tai plasman kanssa ei suositella. Verituotteissa olevat epäspesifit esteraasit saattavat aiheuttaa remifentaniilin hydrolysoitumisen inaktiiviseksi metaboliitiksi.

Ultivaa ei saa sekoittaa muiden terapeuttien aineiden kanssa ennen potilaalle antamista.

### 6.3 Kestoaika

Injektiopullot:  
1 mg: 18 kuukautta  
2 mg: 2 vuotta  
5 mg: 3 vuotta

#### Välikonsentraattiliuos

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraattiliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä välikonsentraattiliuos pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos käyttökuntoon saattaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### Laimennettu liuos

Kaikki laimennetut Ultiva-injektio-/infuusioliuokset pitää käyttää välittömästi. Käyttämätön laimennettu liuos pitää hävittää.

### 6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C.  
Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoke (pakkauskoost)

Ultiva infuusiokuiva-ainetta on saatavana injektiopulloissa, jotka on valmistettu kirkkaasta, tyyppin I lasista (Ph. Eur.) ja joissa on bromobutyylimikorkki ja alumiininen suojakorkki:  
1 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 3 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa  
2 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 5 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa  
5 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 10 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ultiva valmistetaan i.v.-käyttöä varten lisäämällä käytettävästä injektiopullosta riippuen joko 1, 2 tai 5 ml liuotinta. Näin saadaan välikonsentraattiliuos, jonka remifentaniilipitoisuus on 1 mg/ml. Välikonsentraattiliuos on kirkas, väritön, eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia. Liuottamisen jälkeen valmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti (mahdollisuuksien mukaan), jotta voidaan varmistua, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä se ole värjäytynyt, ja ettei lasinen injektiopullo ole mennyt rikki. Jos jotain tällaista havaitaan, liuos on hävitettävä. Välikonsentraattiliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ultiva-välikonsentraattiliuosta ei saa käyttää manuaalisesti ohjattuna infuusiona ilman, että se laimennetaan edelleen 20–250 mikrog/ml pitoisuuteen (aikuisille suositeltu laimennos on 50 mikrog/ml ja 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille 20–25 mikrog/ml). Ultivaa ei saa antaa TC-infuusiona ilman, että se laimennetaan edelleen (20–50 mikrog/ml on suositeltu laimennus TCI-käyttöä varten).

Laimennos riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan oletetuista tarpeista.

Laimentamiseen pitää käyttää jotain seuraavista infuusioliuoksista:

injektionesteisiin käytettävä vesi  
5 % glukoosiliuos  
5 % glukoosi + 0,9 % NaCl-infuusioliuos  
0,9 % NaCl-infuusioneste  
0,45 % NaCl-infuusioneste.

Laimentamisen jälkeen valmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti, jotta voidaan varmistua siitä, että liuos on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole havaittavissa hiukkasia, ja että lasinen injektiopullo on ehjä. Jos jotakin vahinkoa on tapahtunut, liuos on hävitettävä.

Ultivan on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien i.v.-liuosten kanssa, silloin kun se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan:

Ringerin laktaatti

Ringerin laktaatti + 5 % glukoosi.

Ultivan on osoitettu olevan yhteensopiva profopolin kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan.

Taulukoissa 6–11 esitetään Ultivan ohjeelliset infuusionopeudet manuaalisesti ohjattua infuusiota käytettäessä:

Taulukko 6. Ultivan infuusionopeudet (ml/kg/h)

Lääkkeen anto- nopeus mikrog/kg/min	Infuusionopeus (ml/kg/h) liuoksille, joiden pitoisuus on			
	20 mikrog/ml 1 mg/50 ml	25 mikrog/ml 1 mg/40 ml	50 mikrog/ml 1 mg/20 ml	250 mikrog/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	ei suositella
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

Taulukko 7. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 20 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 8. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 25 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 9. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 50 mikrog/ml liuosta

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0

1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Taulukko 10. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 250 mikrog/ml liuosta

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

Taulukossa 11 esitetään remifentaniilipitoisuudet veressä käytettäessä TCI-menetelmää erilaisilla manuaalisesti ohjatuilla infuusionopeuksilla vakaassa tilassa.

Taulukko 11. Arvioidut remifentaniilin pitoisuudet veressä (ng/ml) käyttäen Minto (1997) farmakokineettistä mallia 70 kg, 170 cm, 40-vuotiaalla miespotilaalla, käytettäessä erilaisia manuaalisesti ohjattuja infuusionopeuksia (mikrog/kg/min) vakaassa tilassa.

Ultivan infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Remifentaniilipitoisuus veressä (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 12408, 2 mg: 12409, 5 mg: 12410

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.10.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.5.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 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 remifentanilhydroklorid motsvarande 1 mg remifentanil.

Ultiva 2 mg: 1 injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 2 mg remifentanil.

Ultiva 5 mg: 1 injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 5 mg remifentanil.

Efter beredning enligt anvisningarna innehåller koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösningen 1 mg/ml remifentanil (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

Sterilt, pyrogenfritt, vitt eller nästan vitt frystorkat pulver utan konserveringsmedel.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ultiva är avsett för användning som intravenöst analgetikum vid induktion och/eller underhåll av allmänanestesi.

För smärtlindring vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter som är 18 år och äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Ultiva får ges endast av personer som fått specialutbildning i användning av anestesiläkemedel. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar och vara utbildad i hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

Kontinuerlig infusion av Ultiva ska administreras med hjälp av kalibrerad infusionsapparat i snabbflödande iv-dropp eller separat iv-slang. Denna infusions slang ska anslutas direkt till eller nära kanylen för att minimera eventuell dödvolymer (se avsnitt 6.6).

Ultiva kan även ges som målstyrd infusion (Target-Controlled Infusion, TCI) med en för ändamålet godkänd infusionspump styrd enligt Mintos farmakokinetiska modell med kovarians för ålder och "Lean Body Mass" (LBM), (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Försiktighet måste iaktas för att undvika hinder eller fränkoppling av infusions slangarna och för att säkerställa att återstående Ultiva noggrant fås bort från slangarna efter användning (se avsnitt 4.4).

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



### Spädning

Färdigberedd Ultiva koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning kan spädas ytterligare. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

För manuellt kontrollerad infusion kan Ultiva spädas till en koncentration på 20-250 mikrog/ml (den rekommenderade spädningen för vuxna är 50 mikrog/ml och för barnpatienter från 1 år och äldre 20-25 mikrog/ml).

Rekommenderad spädning för Ultiva vid målstyrd infusion är 20-50 mikrog/ml.

### Allmänanestesi

Användningen av Ultiva ska anpassas individuellt baserat på patientsvar.

#### *Vuxna*

#### Administrering med manuellt kontrollerad infusion

Tabell 1 visar de initiala injektions-/infusionshastigheterna och dosintervall:

Tabell 1. Doseringsanvisningar för vuxna

INDIKATION	BOLUSINJEKTION (mikrog/kg)	KONTINUERLIG INFUSION mikrog/kg/min	
		starthastighet	dosintervall
Induktion av anestesi	1 (ges som bolus under minst 30 sekunder)	0,5-1	-
Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter - N <sub>2</sub> O (66%)	0,5-1	0,4	0,1-2
- Isofluran (startdos 0,5 MAC)	0,5-1	0,25	0,05-2
- Propofol (startdos 100 mikrog/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.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som krävs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt ovan nämnda rekommendationer för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, såsom hypotoni och bradykardi (se Samtidig läkemedelsbehandling).

Doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika än de som anges i tabell 1 är inte tillgängliga.

Induktion av anestesi: Ultiva administreras tillsammans med standarddoser av hypnotika (propofol, tiopental eller isofluran för induktion av anestesi). Ultiva kan ges med en infusionshastighet på

0,5-1 mikrog/kg/min med eller utan initial långsam bolusinjektion på 1 mikrog/kg under 30 sekunder. Om endotrakeal intubation förväntas utföras tidigast 8-10 minuter efter påbörjad Ultiva-infusion är bolusinjektion inte nödvändig.

Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter: Efter endotrakeal intubation ska Ultivas infusionshastighet sänkas i enlighet med vald anestesi-regim, såsom visas i tabell 1. På grund av Ultivas snabbt insättande effekt och korta effektduration, kan infusionshastigheten under anestesi titreras med en stegvis ökning om 25-100 % eller med en stegvis sänkning om 25-50 % med 2-5 minuters mellanrum för att uppnå önskad  $\mu$ -opioid-effekt. Vid ytlig anestesi kan tillägg av bolusinjektioner ges med 2-5 minuters mellanrum.

Anestesi hos sövda patienter med spontanandning och säkrad luftväg (t.ex. med larynxmask): Det är sannolikt att andningsdepression inträffar hos patienter med spontanandning och med en säkrad luftväg. Särskild omsorg krävs för att justera dosen enligt patientens behov och assisterad ventilation kan krävas. Rekommenderad initial infusionshastighet vid tilläggssmärtlindring hos sövda patienter med spontanandning är 0,04 mikrog/kg/min med titrering till önskad effekt. Infusionshastigheter mellan 0,025 och 0,1 mikrog/kg/min har studerats.

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

Ultiva ska inte ges som analgetikum i samband med ingrepp där patienten är vid medvetande eller om patientens andning inte stöds under ingreppet.

Samtidig läkemedelsbehandling: Remifentanil minskar mängden behövliga inhaleda anestesimedel, hypnotika och bensodiazepiner (se avsnitt 4.5).

Följande substanser som används vid anestesi har kunnat reduceras med upp till 75 % vid samtidig tillförsel av remifentanil: isofluran, tiopental, propofol och temazepam.

Utsättande/fortsatt administrering av läkemedlet under den omedelbara postoperativa perioden: På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvarvarande opioid-effekt 5 till 10 minuter efter avslutad läkemedelstillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, ska analgetika ges före utsättandet av Ultiva. Tillräckligt med tid måste ges så att det långverkande analgetikumet hinner uppnå maximal effekt. Val av analgetikum ska baseras på de kirurgiska ingrepp som görs på patienten och den postoperativa vård som krävs.

Om långverkande analgesi inte uppnåtts förrän det kirurgiska ingreppet är slutfört, kan det bli nödvändigt att fortsätta analgesin med Ultiva omedelbart efter operationen tills det långverkande analgetikumet uppnått full effekt.

Anvisningar om användning hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter finns i avsnitt Användning vid intensivvård.

Hos patienter som andas spontant, ska infusionshastigheten av Ultiva inledningsvis minskas till 0,1 mikrog/kg/min. Infusionshastigheten kan sedan ökas eller minskas, men högst 0,025 mikrog/kg/min var femte minut, enligt nivån av smärtlindring och andningsfrekvens hos patienten. Ultiva får administreras endast i utrymmen där fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig under noggrann övervakning av personal som är specialutbildad för att identifiera och behandla respiratoriska effekter av potenta opioider.

Bolusinjektioner med Ultiva rekommenderas inte för smärtlindring av postoperativa patienter med spontanandning.

Administrering med hjälp av målstyrd infusion (Target-Controlled Infusion, TCI)

Induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade patienter: I samband med TCI ska Ultiva vid induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se tabell 1 i avsnitt Allmänanestesi) användas tillsammans med ett hypnotikum som administreras intravenöst eller via inhalation. Tillsammans med dessa anestesimedel kan adekvat analgesi för induktion av anestesi och kirurgiska ingrepp vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil mellan 3 och 8 ng/ml. Ultiva ska titreras efter patientens individuella behov. För speciellt smärtstimulerande kirurgiska ingrepp kan remifentanilkoncentrationer upp till 15 ng/ml behövas.

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 tabell, för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, såsom hypotoni och bradykardi (se tabell 1 och avsnitt Samtidig läkemedelsbehandling).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion, se avsnitt 6.6, tabell 11.

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av Ultiva med TCI vid anestesi med spontanandning.

Utsättande/fortsatt administrering av läkemedlet under den omedelbara postoperativa perioden: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI avslutas eller målkoncentrationen reduceras, beräknas spontanandning återkomma vid remifentanilkoncentrationer på 1-2 ng/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika påbörjas innan det kirurgiska ingreppet avslutats. (Se avsnitt Administrering med manuellt kontrollerad infusion - Utsättande av läkemedlet).

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av Ultiva via TCI för postoperativ smärtlindring.

*Barnpatienter (1-12 år)*

Samtidig administrering av Ultiva och annat intravenöst anestesimedel 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. Följande doser av Ultiva rekommenderas för underhåll av anestesi.

Tabell 2. Doseringsanvisningar för barn (1-12 år)

*Samtidigt administrerat anestesimedel*	Bolusinjektion (mikrog/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrog/kg/min)	
		Starthastighet	Vanliga underhållshastigheter
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

\*administrerat tillsammans med kväveoxid-syrgas i förhållandet 2:1

Då Ultiva ges som bolusdos ska injektionen ges under **minst 30 sekunder**. Det kirurgiska ingreppet ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att Ultiva-infusionen har startats, om inte en bolusdos getts samtidigt. Då Ultiva ges enbart med kväveoxid (70 %) ska en vanlig infusionshastighet vara 0,4-3 mikrog/kg/min. Även om specifika studier saknas, tyder data på vuxna på att

0,4 mikrog/kg/min är en lämplig starthastighet. Barn ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring som krävs för det kirurgiska ingreppet, uppnås.

Samtidig läkemedelsbehandling: Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran, halotan och sevofluran administreras i enlighet med ovanstående rekommendation, för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, såsom hypotoni och bradykardi. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se avsnitt Vuxna - Samtidig läkemedelsbehandling).

#### Riktlinjer för omedelbar postoperativ behandling

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva: På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon effekt 5 till 10 minuter efter avslutad läkemedelstillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, ska analgetika ges före utsättandet av Ultiva. Tillräckligt med tid måste ges så att det långverkande analgetikumet hinner uppnå terapeutisk effekt. Val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och anpassas till patientens förväntade behov med hänsyn till typ av kirurgiskt ingrepp och postoperativ behandling (se avsnitt 4.4).

#### Nyfödda/spädbarn (under 1 års ålder)

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 nyfödda/spädbarn (under 1 år) är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se avsnitt 5.2). Eftersom tillräckliga kliniska data saknas, rekommenderas dock inte administrering av Ultiva till denna åldersgrupp.

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

#### Anestesi vid hjärtkirurgi

##### *Administrering med manuellt kontrollerad infusion*

Tabell 3. Doseringsanvisningar vid hjärtkirurgi

INDIKATION	BOLUSINJEKTION (mikrog/kg)	KONTINUERLIG INFUSION (mikrog/kg/min)	
		Starthastighet	Vanliga infusionshastigheter
Intubation	Rekommenderas ej	1	-
Underhåll av anestesi			
• Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003–4
• Propofol (startdos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Fortsatt postoperativ analgesi, före extubation	Rekommenderas ej	1	0–1

Induktion av anestesi: Efter tillförsel av hypnotika, för att uppnå önskat anestesidjup, ska Ultiva ges med en infusionshastighet om 1 mikrog/kg/min. Bolusinjektion av Ultiva rekommenderas inte vid

induktion hos patienter som genomgår hjärtkirurgi. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad infusion.

Underhåll av anestesi: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten titreras efter patientens behov. Vid behov kan även extra bolusdoser ges. Hjärtpatienter som bedöms som högrisk, såsom patienter med dålig ventrikulär funktion eller patienter som ska genomgå klaffoperation, ska maximalt ges en bolusdos på 0,5 mikrog/kg. Dessa doseringsrekommendationer är lämpliga även vid hypotermisk kardiopulmonell bypass (se avsnitt 5.2 – Anestesi vid hjärtkirurgi).

Samtidig läkemedelsbehandling: Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som krävs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt rekommendationerna i tabellen ovan, för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, såsom hypotoni och bradykardi. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se avsnitt Vuxna - Samtidig läkemedelsbehandling).

### *Riktlinjer för postoperativ behandling*

Fortsatt administrering av Ultiva postoperativt för underhåll av smärtlindring före extubation: Vid överföring till postoperativ övervakning rekommenderas att Ultivas infusionshastighet bibehålls densamma som i slutet av operationen. På uppvakningsavdelningen ska patientens smärtlindrings- och sederingsgrad uppföljas noggrant och infusionshastigheten för Ultiva justeras enligt patientens individuella behov (se avsnitt Användning vid intensivvård).

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättandet av Ultiva: På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvarvarande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad läkemedelstillförsel. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa analgetika och lugnande medel tillräckligt tidigt för att dessa medel ska uppnå terapeutisk effekt. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan man avlägsnar patienten från respiratorn.

Utsättande av Ultiva: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva har hypertoni, frossa och smärta rapporterats hos hjärtpatienter direkt efter avslutad tillförsel av Ultiva (se avsnitt 4.8). För att minimera risken för att dessa symtom uppstår måste adekvat alternativ smärtlindring sättas in (se ovan) innan Ultiva-infusionen sätts ut. Infusionshastigheten ska trappas ner med 25 % med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad. Då patientens avlägsnas från respiratorn ska Ultiva-infusionen inte ökas utan endast nedtrappning ska ske. Vi behov ges tilläggsanalgesi med andra analgetika.

Vid hemodynamiska förändringar, såsom hypertoni och takykardi, rekommenderas behandling med lämpliga alternativa läkemedel.

När andra opioider administreras som en del av 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 förknippad med dessa läkemedel.

### *Administrering med hjälp av TCI*

Induktion och underhåll av anestesi: I samband med TCI ska Ultiva vid induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se tabell 3) användas tillsammans med ett hypnotikum som administreras intravenöst eller via inhalation. Vid samtidig användning av sådana anestesimedel uppnås vanligen adekvat analgesi för hjärtkirurgiska ingrepp med koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmänanestesi. När remifentanil har titrerats enligt patientens individuella svar har blodkoncentrationer upp till 20 ng/ml konstaterats i kliniska studier. Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden av hypnotika som behövs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol

administreras enligt tabellen ovan för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, såsom hypotoni och bradykardi (se tabell 3 och avsnitt Samtidig läkemedelsbehandling).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuell kontrollerad infusion, se avsnitt 6.6, tabell 11.

Utsättande/fortsatt administrering av läkemedlet under den omedelbara postoperativa perioden: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI avslutas eller målkoncentrationen reduceras, beräknas spontanandning återkomma vid remifentanilkoncentrationer på 1-2 ng/ml. Liksom vid manuell kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika påbörjas innan det kirurgiska ingreppet avslutas (se avsnitt Administrering med manuell kontrollerad infusion - Utsättande av läkemedlet).

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av Ultiva via TCI för postoperativ smärtlindring.

#### *Pediatrik population (1-12 år)*

Doseringsinstruktioner kan inte ges för användning av Ultiva vid hjärtkirurgi eftersom det inte finns tillräcklig information tillgänglig.

#### Användning vid intensivvård

##### *Vuxna*

Ultiva kan användas för smärtlindring vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter. Sedativa medel ska ges som tillägg vid behov.

Ultivas säkerhet och effekt har påvisats i välkontrollerade kliniska studier, där Ultiva gavs i upp till 3 dagar (se avsnitt Intensivvårdspatienter med nedsatt njurfunktion och avsnitt 5.2). Därför rekommenderas inte användning av Ultiva i mer än 3 dagar.

Inga studier har gjorts på användning av Ultiva via TCI på intensivvårdspatienter och därför rekommenderas det inte till denna patientgrupp.

Rekommenderad starthastighet av Ultiva hos vuxna är 0,1-0,15 mikrog/kg/min (6-9 mikrog/kg/h). Infusionshastigheten ska titreras genom ökning med 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) för att uppnå önskad analgesi. Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosjustering. Patienten ska övervakas regelbundet och infusionshastigheten av Ultiva justeras enligt behov. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) är uppnådd och sedering behövs, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativt läkemedel påbörjas (se nedan). Dosen av det valda sedativa läkemedlet ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av analgesi krävs kan infusionshastigheten för Ultiva ökas stegvis med 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h).

Tabell 4 sammanfattar initial infusionshastighet och typiska dosintervall som krävs för analgesi hos enskilda patienter:

Tabell 4. Doseringsanvisningar vid intensivvård

<b>KONTINUERLIG INFUSION</b> <b>mikrog/kg/min (mikrog/kg/h)</b>	
<b>Starthastighet</b>	<b>Intervall</b>
0,1-0,15 (6-9)	0,006-0,74 (0,38–44,6)

Bolusdos av Ultiva rekommenderas inte i samband med intensivvård.

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

Tabell 5. Rekommenderad initialdosering av sedativa läkemedel

Läkemedel	Bolus (mg/kg)	Infusion (mg/kg/h)
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 blandas i samma infusionspåse.

Tilläggsanalgesi för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder som kan framkalla smärta:

En ökning av infusionshastigheten av Ultiva kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder som kan framkalla irritation och/eller smärta, såsom endotrakeal sugning, såromläggning och fysioterapi. Det rekommenderas att en infusionshastighet på minst 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) ska bibehållas under minst 5 minuter före start av en åtgärd som framkallar irritation. Ultiva-dosen kan stegvis ökas med 25-50 % med 2-5 minuters mellanrum. Denna dosökning kan göras i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/h) till maximalt 0,74 mikrog/kg/min (45 mikrog/kg/h) har administrerats för erhållande av ökad smärtlindring i samband med behandlingsåtgärder som framkallar irritation.

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva:

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvarvarande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad läkemedelstillförsel, oavsett infusionsduration. Efter administrering av Ultiva ska risken för toleransutveckling och hyperalgesi övervägas. Patienten ska därför, före utsättande av Ultiva, ges alternativa analgetika och sedativa läkemedel för att förebygga hyperalgesi och tillhörande hemodynamiska förändringar. Dessa läkemedel ska ges i tillräckligt god tid för att de ska hinna uppnå terapeutisk effekt. Alternativ för analgetika inkluderar långverkande orala, intravenösa eller lokala analgetika, kontrollerade av vårdgivare eller patient. Dessa olika läkemedel 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.

Långvarig administrering av  $\mu$ -opioidagonister kan med tiden öka toleransutvecklingen.

Riktlinjer för extubation och utsättande av Ultiva:

För att säkerställa ett smidigt utsättande av Ultiva-baserad läkemedelsbehandling rekommenderas att infusionshastigheten av Ultiva stegvis titreras till 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) under upp till en timme före extubation.

Efter extubation ska infusionshastigheten minskas med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Då patienten avlägsnas från respiratorn ska Ultiva-infusionen inte ökas utan endast trappas ner, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

Vid avslutad behandling ska den intravenösa kanylen rengöras eller tas bort för att undvika oavsiktlig läkemedelsadministrering senare.

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

#### *Intensivvård av barnpatienter*

Data saknas för användning till barnpatienter.

#### *Intensivvårdspatienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för ovan rekommenderade doser hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även vid njurersättningsterapi. Clearance för karboxylsyrametaboliten är dock reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (över 65 år)*

Allmänanestesi: Startdosen av remifentanil till patienter över 65 år ska reduceras till 50 % av den rekommenderade vuxendosen. Efter detta ska dosen titreras enligt patientens behov eftersom en ökad känslighet för remifentanils farmakologiska effekter har observerats hos denna åldersgrupp. Dosjustering avser alla faser av anestesi, induktion, underhåll och postoperativ smärtlindring.

Vid administrering av Ultiva via TCI ska den initiala målkoncentrationen vara 1,5-4 ng/ml eftersom äldre patienter är mer känsliga för Ultivas effekter. Efter detta titreras dosen enligt svar.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Reduktion av startdosen behövs inte (se Doseringsanvisningar vid hjärtkirurgi).

Intensivvård: Reduktion av startdosen behövs inte (se Användning vid intensivvård).

##### *Patienter med övervikt*

Vid manuellt kontrollerad infusion rekommenderas att dosen av Ultiva reduceras för patienter med övervikt och baseras på idealvikten eftersom clearance och distributionsvolymen av remifentanil är bättre korrelerad till idealvikten än den verkliga vikten.

Vid beräkning av kroppsvikten utan fett (Lean Body Mass, LBM) som används i Minto-modellen blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med kroppsmasseindex (Body Mass Index, BMI) större än 35 kg/m<sup>2</sup> och hos män med BMI större än 40 kg/m<sup>2</sup>. För att undvika underdosering till dessa patienter ska remifentanil vid TCI titreras noggrant efter patientens individuella behov.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Enligt resultat från hittills utförda studier behövs det inte någon dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive intensivvårdspatienter.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Studier utförda på ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion ger inga hållpunkter för att dosen 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

Begränsad erfarenhet från neurokirurgiska patienter tyder på att inga särskilda dosrekommendationer behövs.

### ASA III/IV-patienter

Allmänanestesi: Eftersom de hemodynamiska effekterna av potenta opioider förväntas vara mer uttalade hos patienter med ASA III/IV, ska särskild försiktighet iaktas vid administrering av Ultiva till denna patientgrupp. Således rekommenderas hos denna patientgrupp en reduktion av den initiala dosen och uppföljning av behandlingssvar. Eftersom tillräckliga data saknas kan dosrekommendationer för barn inte ges.

Vid administrering med hjälp av TCI ska en lägre initial målkoncentration på 1,5-4 ng/ml användas hos patienter med ASA III/IV och med efterföljande titrering enligt svar.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Reduktion av startdosen behövs inte (se avsnitt Doseringsanvisningar vid hjärtkirurgi).

### 4.3 Kontraindikationer

Eftersom Ultiva innehåller glycin är epidural och intratekal användning kontraindicerad (se avsnitt 5.3).

Överkänslighet mot den aktiva substansen, fentanyl-analoger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ultiva får inte användas som enda läkemedel vid induktion av anestesi.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Ultiva får ges endast av personer som fått specialutbildning i användning av anestesiläkemedel. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar och vara utbildad i hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning. Användning av Ultiva vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte överskrida 3 dagar.

Patienter med känd överkänslighet för opioider av en annan klass kan uppvisa en överkänslighetsreaktion efter administrering av Ultiva. Försiktighet ska iaktas innan Ultiva ges till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

#### Snabbt avklingande effekt/Övergång till alternativ smärtlindring

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvarvarande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad läkemedelstillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska analgetika ges före utsättande av Ultiva. Risken för toleransutveckling och hyperalgesi med tillhörande hemodynamiska förändringar ska övervägas då Ultiva används i intensivvård. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa analgetika och sedativa läkemedel. Tillräckligt med tid måste ges så att det långverkande analgetikumet hinner uppnå terapeutisk effekt. Val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och vara individuellt anpassat för patientens kirurgiska ingrepp och den förväntade postoperativa behandlingen. När andra opioider administreras som en del i behandling för att överföra patienten till alternativ smärtlindring måste nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förknippad med dessa läkemedel.

### Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Ultiva och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma eller dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig användning av sådana sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka det inte finns några andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Ultiva samtidigt som sedativa 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).

### 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 i sällsynta fall rapporterats vid snabbt avbrytande av behandling med remifentanil, framför allt efter behandling i mer än 3 dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig.

Vid intensivvård av patienter i respirator rekommenderas inte användning av Ultiva i mer än 3 dagar.

### Förebyggande och behandling av muskelrigiditet

Även vid rekommenderade doser av Ultiva kan muskelrigiditet inträffa. I likhet med andra opioider är incidensen av muskelrigiditet relaterad till dos och administreringshastighet. Därför ska långsamma bolusinjektioner ges under minst 30 sekunder.

Muskelrigiditet förorsakad av remifentanil ska behandlas med behövliga stödåtgärder som en del av patientens kliniska status. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under induktion av anesthesi ska behandlas med neuromuskulärt blockerande medel och/eller tillägg av hypnotika. Muskelrigiditet som förekommer under användning av remifentanil som smärtlindrande, kan behandlas genom avbrytande av remifentanil eller minskande av infusionshastighet. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en opioidantagonist ges. Detta kan dock även upphäva eller minska remifentanils smärtlindrande effekt.

### Förebyggande och behandling av andningsdepression

Djup analgesi medför, som alla potenta opioider, påtaglig andningsdepression. Remifentanil ska därför endast användas i utrymmen där utrustning för övervakning och behandling av andningsdepression finns tillgänglig. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med försämrad andningsfunktion. Vid andningsdepression ska lämpliga åtgärder vidtas, 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 långvarig administrering. Eftersom många faktorer kan påverka postoperativ återhämtning är det viktigt att försäkra sig om att patienten uppnår full medvetandegrad och adekvat spontanandning innan patienten flyttas från uppvakningsavdelningen.

### Kardiovaskulära effekter

Risken för kardiovaskulär påverkan i form av hypotoni och bradykardi (som i sällsynta fall kan leda till hjärtstillestånd) kan minskas genom att sänka infusionshastigheten av Ultiva eller minska doseringen av övriga anestesimedel eller genom att på ett lämpligt sätt tillföra intravenösa vätskor, vasopressiva medel eller antikolinergika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Svaga, hypovolemiska, hypotensiva och äldre patienter kan vara mer känsliga för kardiovaskulär påverkan av remifentanil.

#### Oavsiktlig tillförsel av läkemedlet

En tillräcklig mängd Ultiva kan finnas kvar i infusionssystemets dödvolym eller i infartskanylen för att åstadkomma andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra läkemedel. Detta kan undvikas genom att ge Ultiva som snabbt iv-dropp eller via en särskild iv-slang som avlägsnas då administreringen av Ultiva avslutas.

#### Nyfödda/spädbarn

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

#### 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).

#### 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 inhalerade eller intravenösa anestesimedel och bensodiazepiner som krävs för anestesi när det administreras som manuellt kontrollerad infusion eller med hjälp av TCI (se avsnitt 4.2). Samtidig tillförsel av läkemedel som påverkar CNS kan, om doserna inte reduceras, medföra en ökad incidens av biverkningar av dessa läkemedel.

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, ökar risken för sederig, 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 serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av MAO-hämmare. Irreversibla MAO-hämmare ska sättas ut minst 2 veckor före användningen av remifentanil.

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

Efter att ha fått Ultiva är det tillrådligt att undvika alkoholhaltiga drycker.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inte tillräckliga välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Ultiva ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om remifentanil utsöndras i bröstmjolk. Eftersom fentanylanaloger utsöndras i bröstmjolk och remifentanilbesläktad substans påträffats i mjölk hos råttor som fick remifentanil, ska ammande kvinnor tillrådas om att ha 24 timmars amningsuppehåll efter administrering av remifentanil.

### Förlossning

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera användning av remifentanil vid förlossning eller kejsarsnitt. Det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och 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).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter anestesi med remifentanil får patienten inte köra bil eller använda maskiner. Läkaren ska bedöma när patienten kan köra bil eller använda maskiner igen. Det rekommenderas att patienten har en följeslagare vid utskrivningen från sjukhuset.

## 4.8 Biverkningar

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

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemsjukdomar	Sällsynta:	Allergiska reaktioner, inkluderande anafylaktiska reaktioner, har rapporterats hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med ett eller flera anestesimedel.
	Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk chock
Psykiatriska sjukdomar	Ingen känd frekvens:	Läkemedelsberoende, abstinenssyndrom
Centrala och perifera	Mycket vanliga:	Skeletal muskelrigiditet

nervsystemet	Sällsynta:	Trötthet (under återhämtning efter allmänanestesi)
	Ingen känd frekvens:	Kramper
Hjärtsjukdomar	Vanliga:	Bradykardi
	Sällsynta:	Hjärtstillestånd som vanligtvis föregås av bradykardi och som har förekommit då remifentanil administrerats i kombination med andra anestesimedel.
	Ingen känd frekvens:	AV-block, arytm
Vaskulära sjukdomar	Mycket vanliga:	Hypotoni
	Vanliga:	Postoperativ hypertoni
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga:	Akut andningsdepression, apné, hosta
	Mindre vanliga:	Hypoxi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga:	Illamående, kräkning
	Mindre vanliga:	Förstoppning
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga:	Klåda
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Vanliga:	Postoperativa frossbrytningar
	Mindre vanliga:	Postoperativ smärta
	Ingen känd frekvens:	Läkemedelstolerans

#### Utsättande av behandling

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

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdosing

En överdos av alla potenta opioidanalgetika visar sig som en förlängning av de farmakologiska förväntade effekterna. Beroende på Ultivas mycket korta effektduration är skadliga effekter vid överdosering begränsade till tidpunkten omedelbart efter administreringen. Återhämtningen sker 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, påbörja assisterad eller kontrollerad ventilation med syrgas och upprätthåll adekvat kardiovaskulär funktion. Om andningsdepressionen är förenad med muskelrigiditet, kan muskelrelaxerande medel behöva ges för att underlätta den assisterade eller kontrollerade andningen. Vid behov kan intravenösa vätskor och blodtryckshöjande medel för behandling av hypotoni samt andra understödande åtgärder ges.

En intravenös opioidantagonist, t.ex. naloxon, kan ges som specifik antidot för behandling av kraftig 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: opioidanestetika, ATC-kod: N01AH06.

#### Verkningsmekanism

Remifentanil är en selektiv  $\mu$ -opioidagonist med snabbt tillslag och kort effektduration. Den  $\mu$ -opioida effekten av remifentanil motverkas av antagonisterna 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 mikrog/kg.

#### Nyfödda/spädbarn (under 1 år)

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentanil:halotan), öppen, parallell, multicenterstudie på 60 småbarn och högst 8 veckor gamla nyfödda (genomsnitt 5,5 veckor) med ASA fysisk status I-II som genomgick pyloromyotomi, jämfördes effekt och säkerhet av remifentanil (startdos 0,4 mikrog/kg/min i kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (halotan 0,4 % med kompletterande doser efter behov). Underhåll av anestesi erhöles genom tilläggsadministrering av 70 % dikväveoxid ( $N_2O$ ) och 30 % syrgas. Återhämtningstiderna var bättre i remifentanilgrupperna jämfört med halotangrupperna (ingen statistisk signifikant skillnad).

Användning vid total intravenös anestesi (TIVA) - barn i åldern 6 månader till 16 år

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

Kirurgiskt ingrepp	Ålder (år), (n)	Studie design (underhåll)	Extubation (min) (medeltal (standardavvikelse))
Nedre buk/urologisk kirurgi	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 mikrog/kg/min)	11,8 (4,2)

		Inhalationsanestesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) och remifentanil (0,125-1,0 mikrog/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Öron-, näs- och halskirurgi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 mikrog/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalationsanestesi: desfluran (1,3 MAC) och N <sub>2</sub> O-blandning	9,4 (2,9) Inte signifikant
Allmän- eller öron, näs- och halskirurgi	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 mikrog/kg/min) + propofol (100-200 mikrog/kg/min)	Jämförbara extubationstider (baserat på begränsad erfarenhet)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N <sub>2</sub> O-blandning	

I studien på nedre buk/urologisk kirurgi där remifentanil/propofol jämfördes med remifentanil/sevofluran, förekom hypotoni signifikant oftare med remifentanil/sevofluran och bradykardi signifikant oftare med remifentanil/propofol. I studien på öron-, näs- och halskirurgi där remifentanil/propofol jämfördes med desfluran/dikväveoxid, sågs en signifikant högre hjärtfrekvens hos patienter 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 distributionsvolymen är 100 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state är 350 ml/kg.

### Absorption

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

### Metabolism

Remifentanil metaboliseras i huvudsak av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Remifentanil metaboliseras till en karboxylsyrametabolit, vars effekt hos hund är 1/4600 av remifentanils effekt. Studier på människa tyder på att all farmakologisk aktivitet härrör från modersubstansen. Därför har denna metabolits aktivitet ingen klinisk betydelse. Halveringstiden för denna metabolit hos friska vuxna är 2 timmar. Vid normal njurfunktion utsöndras 95 % av remifentanils primära metabolit via njurarna inom cirka 7-10 timmar. Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

### Passage genom placenta och till bröstmjolk

Studier avseende placentapermeabilitet på råttor och kanin visade att ungarna exponerades för remifentanil och/eller dess metaboliter under deras tillväxt och utveckling. Substanser som kan härledas till remifentanil passerar över i bröstmjolk hos digivande råttor. I en klinisk studie på människa var koncentrationen av remifentanil i fosterblod cirka 50 % av koncentrationen i moderns blod. Artär-ven-förhållandet mellan remifentanilkoncentrationer hos fostret var cirka 30 %, vilket indikerar för metabolism av remifentanil hos nyfödda.

### Anestesi vid hjärtkirurgi

Clearance för remifentanil reduceras med ungefär 20 % vid hypotermisk (28 °C) kardiopulmonell bypass. Elimineringclearance minskar med 3 % för varje celsiusgrad som kroppstemperaturen sjunker.

### Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen påverkar inte den snabba återhämtningen efter Ultivabaserad sedering och smärtlindring.

Remifentanils farmakokinetik förändras inte signifikant hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion. Detta gäller även efter administrering vid intensivvård i upp till 3 dagar.

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos en del intensivvårdspatienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion, kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten överstiga 250 gånger remifentanilkoncentrationen vid steady state. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten inte resulterar i kliniskt relevanta  $\mu$ -opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar. Det finns otillräckliga data på säkerhet och farmakokinetisk profil för metaboliten efter infusion av Ultiva under mer än 3 dagar.

Det finns inget som talar för att remifentanil elimineras under njurersättningsterapi.

Karboxylsyrametaboliten elimineras under hemodialys med minst 30 %.

### Nedsatt leverfunktion

Remifentanils farmakokinetik förändras inte hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller som väntar på levertransplantation eller är under sådan fas vid levertransplantation där levern helt saknar funktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan vara något mer känsliga för remifentanils andningsdepressiva effekter. Denna patientgrupp ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter patientens behov.

### Barnpatienter

Medelclearance och distributionsvolymen vid steady state för remifentanil är förhöjd hos yngre barn och sjunker till unga friska vuxnas värden vid 17 års ålder. Halveringstiden för remifentanil hos nyfödda barn skiljer sig inte signifikant från halveringstiden för unga friska vuxna. Förändringar av den analgetiska effekten efter förändring av infusionshastigheten är snabb och densamma som hos unga friska vuxna. Farmakokinetiken för karboxylmetaboliten är densamma hos barnpatienter i åldern 2-17 år som hos vuxna efter korrigering för skillnad i kroppsvikt.

### Äldre

Clearance för remifentanil är något lägre hos äldre (> 65 år) jämfört med yngre patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten av remifentanil ökar med stigande ålder. Hos äldre är remifentanils EC<sub>50</sub> för bildande av deltavågor vid EEG 50 % lägre än hos yngre patienter. Därför ska den initiala dosen reduceras med 50 % till äldre patienter och sedan titreras individuellt efter behov.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I likhet med andra fentanylanaloger har remifentanil visats förlänga aktionspotentialen i isolerade Purkinjefibrer från hund. Inga effekter noterades vid koncentrationer på 0,1 mikromol (38 ng/ml). Effekt noterades vid koncentrationer på 1 mikromol (377 ng/ml) och var statistiskt signifikant vid en koncentration på 10 mikromol (3770 ng/ml). Dessa koncentrationer är 12 respektive 119 gånger högre än de högsta sannolika fria koncentrationerna (eller 3 respektive 36 gånger högre än de högsta



sannolika koncentrationerna i helblod) efter behandling med den högsta rekommenderade terapeutiska dosen.

### Akut toxicitet

Förväntade tecken på  $\mu$ -opioidotxicitet observerades i studier på hos icke-ventilerade möss, råttor och hundar efter administrering av stora intravenösa engångsbolusdoser av remifentanil. I dessa studier överlevde den mest känsliga arten, hanråttan, vid given dos på 5 mg/kg. Mikroblödningar i hjärnan hos hundar, orsakade av hypoxi, försvann inom 14 dagar efter avslutad administrering av läkemedlet.

### Toxicitet vid upprepade doser

Bolusinjektioner av remifentanil administrerat till icke-ventilerade råttor och hundar resulterade i andningsdepression inom alla doseringsgrupper och övergående intrakraniella blödningar hos hund. Mikroblödningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Vid infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar sågs inga mikroblödningar i hjärnan, eftersom alla dessa studier utfördes vid doser som inte orsakade allvarlig andningsdepression.

Det kan härledas från prekliniska studier att andningsdepression och dess följder är de mest troliga orsakerna till potentiellt allvarliga biverkningar hos människa.

Intratekal administrering av enbart glycinformulering till hund (d.v.s. utan remifentanil) orsakade agitation, smärta, dysfunktion av bakbenen och koordinationsstörningar. Dessa biverkningar anses beror på glycin-komponenten. På grund av bättre blodbuffrande egenskaper, snabb utspädning och låg glycin-koncentration i Ultiva, har dessa resultat inte någon klinisk relevans för intravenös administrering av Ultiva.

### Fertilitetsstudier

Remifentanil minskade fertiliteten hos hanråttor vid daglig administrering under minst 70 dagar (oavsett dos). Fertiliteten hos honråttor påverkades inte. Inga teratogena effekter har observerats på hos råttor och hos kaniner. Administrering av remifentanil till råttor under sen dräktighet och laktationsperiod visade ingen signifikant effekt på överlevnad, utveckling eller reproduktionsförmåga hos F<sub>1</sub>-generationen.

### Genotoxicitet

Remifentanil har inte visat några positiva resultat i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier, förutom i ett *in vitro*-muslymfomtest, som visade ett positivt resultat vid metabolisk aktivering. Eftersom resultatet från muslymfomtestet inte kunnat bekräftas i ytterligare *in vitro*- och *in vivo*-studier, bedöms inte remifentanilbehandling utgöra en genotoxisk risk för patienter.

### Karcinogenicitet

Långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts.

## **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 får endast beredas eller spädas ut med rekommenderade infusionslösningar (se avsnitt 6.6).

Läkemedlet får inte beredas, spädas ut eller blandas med Ringers laktatlösning eller Ringers laktatlösning med 5 % glukos.

Ultiva får inte blandas med propofol i samma infusionspåse före administrering.

Ultiva rekommenderas inte att ges via samma iv-slang som blod/serum eller plasma. Icke-specifika esteraser i blodprodukter kan leda till hydrolys av remifentanil till dess inaktiva metabolit.

Ultiva får inte blandas med andra terapeutiska medel före administrering till patient.

## 6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor:

1 mg: 18 månader

2 mg: 2 år

5 mg: 3 år

### Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

Färdigberedd koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning är kemiskt och fysikaliskt hållbar 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används genast är förvaringstiden och förhållandena före användning på användarens ansvar och får normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Utspädd lösning

Alla utspädda Ultiva-injektions-/infusionslösningar ska användas omedelbart. Överbliven utspädd lösning ska kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ultiva pulver till infusionsvätska tillhandahålls i injektionsflaskor som är tillverkade av klar, typ I-glas (Ph. Eur.) och som har bromobutylgummipropp och skyddslock av aluminium:

1 mg remifentanil pulver till infusionsvätska i en 3 ml injektionsflaska; förpackningen innehåller 5 injektionsflaskor

2 mg remifentanil pulver till infusionsvätska i en 5 ml injektionsflaska; förpackningen innehåller 5 injektionsflaskor

5 mg remifentanil pulver till infusionsvätska i en 10 ml injektionsflaska; förpackningen innehåller 5 injektionsflaskor.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ultiva bereds för intravenös användning genom att, beroende på använd injektionsflaska, tillsätta antingen 1, 2 eller 5 ml lösning, så att koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösningen får en remifentanilkoncentration på 1 mg/ml. Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösningen ska vara klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar. Efter utspädningen ska produkten granskas visuellt (enligt möjlighet) för att försäkra sig om att det inte förekommer partiklar i lösningen eller

missfärgning samt att injektionsflaskan av glas inte har gått sönder. Om något sådant upptäcks ska lösningen kasseras. Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösningen är avsedd endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ultiva koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning ska inte ges med manuellt kontrollerad infusion förrän ytterligare spädning gjorts till en koncentration på 20-250 mikrog/ml (rekommenderad spädning för vuxna är 50 mikrog/ml och 20-25 mikrog/ml för barn över 1 år och äldre). Ultiva får inte ges som TCI förrän ytterligare spädning gjorts (rekommenderad spädning är 20-50 mikrog/ml för TCI-bruk).

Spädningen är beroende på infusionsapparaturens tekniska egenskaper och patientens förväntade behov.

Någon av följande infusionsvätskor ska användas vid spädning:

vatten för injektionsvätskor  
5 % glukoslösning  
5 % glukos + 0,9 % NaCl-infusionslösning  
0,9 % NaCl-infusionslösning  
0,45 % NaCl-infusionslösning.

Efter spädning ska produkten granskas visuellt så att man kan fastställa att lösningen är klar och färglös och att det praktiskt taget inte har synliga partiklar och att glasinjektionsflaskan inte har gått sönder. Om någon skada upptäcks ska lösningen kasseras.

Ultiva har påvisats vara blandbart med följande intravenösa lösningar då det ges via en sidokanyl i kontinuerligt dropp:

Ringers laktat  
Ringers laktat + 5 % glukos.

Ultiva har påvisats vara blandbart med propofol då det ges via en sidokanyl i kontinuerligt dropp.

I tabellerna 6-11 följer riktlinjer för infusionshastigheter av Ultiva för manuellt kontrollerad infusion.

Tabell 6. Infusionshastigheter (ml/kg/h) för Ultiva

Tillförselhastighet mikrog/kg/min	Infusionshastighet (ml/kg/h) för lösningar vars koncentration är			
	20 mikrog/ml 1 mg/50 ml	25 mikrog/ml 1 mg/40 ml	50 mikrog/ml 1 mg/20 ml	250 mikrog/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	rekommenderas ej
0,025	0,075	0,06	0,03	rekommenderas ej
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabell 7. Infusionshastigheter (ml/h) för Ultiva 20 mikrog/ml lösning

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

Tabell 8. Infusionshastigheter (ml/h) för Ultiva 25 mikrog/ml lösning

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

Tabell 9. Infusionshastigheter (ml/h) för Ultiva 50 mikrog/ml lösning

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

Tabell 10. Infusionshastigheter (ml/h) för Ultiva 250 mikrog/ml lösning

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

I tabell 11 visas beräknade blodkoncentrationer av remifentanil vid TCI-metoden för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter vid steady state.

Tabell 11. Blodkoncentrationer av remifentanil (ng/ml) som beräknats enligt Mintos (1997) farmakokinetiska modell för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter (mikrog/kg/min) vid steady state, hos en 40-årig man som väger 70 kg och är 170 cm lång.

Infusionshastighet för Ultiva (mikrog/kg/min)	Remifentanil blodkoncentration (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 12408, 2 mg: 12409, 5 mg: 12410

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.10.1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 17.5.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.11.2023