

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ultiva 1 mg pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ultiva 2 mg pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ultiva 5 mg pulver til koncentrat til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Remifentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Ultiva
3. Sådan bliver du behandlet med Ultiva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ultiva indeholder et stof, der kaldes remifentanyl. Det tilhører en gruppe af lægemidler kendt som opioider, som bliver anvendt til smertelindring. Ultiva adskiller sig fra andre lægemidler i denne gruppe ved at virke meget hurtigt og ved hurtigt at stoppe med at virke efter behandlingsophør.

Ultiva:

- forhindrer, at du føler smerter før og under en operation.
- forhindrer, at du føler smerter, hvis din vejrtrækning bliver styret ved hjælp af en respirator på en intensivafdeling (for patienter på 18 år og derover).

2. Det skal du vide, før du får Ultiva

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Du må ikke få Ultiva

- hvis du er allergisk over for remifentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ultiva (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for fentanyl-analoger (smertestillende medicin, svarende til fentanyl og medicin af samme type som opioider)
- som injektion i rygmærven
- som eneste lægemiddel til at indlede bedøvelse.

➔ Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, inden du får Ultiva.

Advarsler og forsigtighedsregler

- hvis du er allergisk over for anden opioidmedicin, såsom morfin eller kodein
- hvis du har lungeproblemer (kan du være mere tilbøjelig til at få vejrtrækningsbesvær)

- hvis du er over 65 år, er svækket eller har blodmangel og/eller lavt blodtryk (er du mere tilbøjelig til at få hjerteproblemer).
- ➔ Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen eller sygeplejersken, inden du får Ultiva.

Fortæl det til din læge, før du bruger remifentanyl, hvis:

- Du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").
- Du er ryger.
- Du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske lidelser.

Dette lægemiddel indeholder remifentanyl, som er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioide smertestillende midler kan føre til, at lægemidler bliver mindre effektive (du bliver tilvænnet). Det kan også føre til afhængighed og misbrug, som kan føre til en livstruende overdosering. Hvis du er bekymret for at blive afhængig af Ultiva, er det vigtigt, at du kontakter lægen.

Abstinensreaktioner, herunder hurtig puls, højt blodtryk og rastløshed, er til tider blevet indberettet efter behandlingen med dette lægemiddel pludseligt er ophørt, især hvis behandlingen varede i mere end 3 dage (se også punkt 4, Bivirkninger). Hvis du oplever disse symptomer, kan lægen genstarte lægemidlet og gradvist nedsætte dosis.

Brug af anden medicin sammen med Ultiva

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager:

- medicin til behandling af dit hjerte eller blodtryk, f.eks. betablokkere eller calciumantagonister.
- medicin til behandling af depression, såsom selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI'ere), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI'er) og monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Disse lægemidler bør ikke bruges samtidigt med Ultiva, da de kan øge risikoen for serotoninergt syndrom, en mulig livstruende tilstand.

Samtidig brug af Ultiva og beroligende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for dødsghed, vejrtrækningsbesvær (respirationsdepression) og koma, og kan være livstruende. Derfor bør samtidig brug kun overvejes, når der ikke er andre behandlingsmuligheder. Den samtidige brug af opioider og lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin) forøger risikoen for en opioidoverdosering, respirationsdepression og kan være livstruende.

Hvis din læge ordinerer Ultiva sammen med beroligende midler, bør lægen begrænse dosen og varigheden af samtidig behandling.

Fortæl lægen om alle beroligende lægemidler, du tager, og følg lægens doseringsvejledning nøje. Det er en god ide at bede dine venner eller pårørende om at være opmærksomme på ovenfor nævnte tegn og symptomer. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.

Ultiva og alkohol

Efter at du har fået Ultiva, må du ikke drikke alkohol, før du føler dig helt klar igen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Lægen vil opveje fordelene for dig ved at anvende dette lægemiddel overfor risici for barnet.

Hvis du får dette lægemiddel under fødslen eller tæt på fødslen, kan det påvirke dit barns vejrtrækning. Du og din barn vil blive overvåget for tegn på overdreven søvnighed og vejrtrækningsbesvær.

Du må ikke amme dit barn i 24 timer efter, at du har fået dette lægemiddel. Kassér modermælk udmalket i denne periode, det må ikke gives til din baby.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Pakningen er forsynet med en rød advarselstrekant. Det betyder, at Ultiva kan give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Hvis du kun bliver på hospitalet den samme dag, vil lægen fortælle dig, hvor længe du skal vente, før du må forlade hospitalet eller køre bil. Det kan være farligt at køre for tidligt efter en operation.

Ultiva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Ultiva

Du vil aldrig skulle tage dette lægemiddel selv. Det vil altid blive givet til dig af en person, som er uddannet til at gøre dette.

Ultiva kan gives:

- som en enkelt indsprøjtning i en blodåre
- som en vedvarende indsprøjtning i en blodåre. Det vil sige, at du får lægemidlet langsomt over en længere periode.

Hvordan du får dette lægemiddel og hvor meget, vil afhænge af:

- din operation eller din behandling på den intensive afdeling
- hvor mange smerter, du har.

Dosis varierer fra patient til patient. Det er ikke nødvendigt at ændre doseringen til patienter, der har problemer med nyrerne eller leveren.

Efter din operation

- ➔ Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du har smerter. Hvis du har smerter efter din operation, kan du få andre smertestillende lægemidler.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock: Disse er sjældne hos personer, der får Ultiva (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter). Symptomerne omfatter:

- hævet og kløende udslæt (*nældefeber*)
- hævelse af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- kollaps (besvimelse).

Svære allergiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende anafylaktisk shock; Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), som omfatter forværring af allergiske tegn, kraftigt fald i blodtrykket, hurtigt hjerteslag og/eller besvimelse.

- ➔ **Kontakt straks en læge, hvis du får nogle af disse symptomer.**

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme **hos flere end 1 ud af 10 patienter:**

- muskelstivhed
- lavt blodtryk
- kvalme eller opkastning.

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme **hos op til 1 ud af 10 patienter:**

- langsom puls
- nedsat vejrtrækningsfrekvens
- midlertidigt stop af vejrtrækningen (*apnø*)
- kløe
- hoste.

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme **hos op til 1 ud af 100 patienter:**

- iltmangel i kroppens væv
- forstoppelse.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme **hos op til 1 ud af 1.000 patienter:**

- langsom puls med efterfølgende hjertestop hos patienter, der får Ultiva sammen med ét eller flere bedøvelsesmidler.

Andre bivirkninger

Et meget lille antal patienter har fået følgende bivirkninger, men den nøjagtige hyppighed kendes ikke:

- fysisk afhængighed af Ultiva eller med tiden behov for højere doser for at opnå den samme virkning
- krampeanfald
- uregelmæssig puls forårsaget af forstyrrelser i impulsoverledningen mellem hjertekamrene
- uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- Abstinenssyndrom (kan vise sig ved, at der opstår følgende bivirkninger: øget puls, højt blodtryk, rastløshed eller ophidselse, kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rysten og svedtendens)

Bivirkninger, som du kan få efter din operation

Almindelige bivirkninger

- kulderystelser
- for højt blodtryk (*hypertension*).

Ikke almindelige bivirkninger

- smerter.

Sjældne bivirkninger

- følelse af megen ro eller døsighed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Når Ultiva er færdigblandet, skal opløsningen anvendes med det samme. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Lægen eller sundhedspersonalet vil bortskaffe medicin, som ikke længere skal bruges. Dette vil hjælpe med at beskytte miljøet.

Opbevares i den originale pakning sammen med denne indlægsseddel.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ultiva indeholder:

- Aktivt stof: remifentanilhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: glycin, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (kan være brugt til justering af pH, hvis det er nødvendigt).
- Efter rekonstitution som anvist indeholder 1 ml opløsning 1 mg remifentanil.

Udseende og pakningsstørrelser

Ultiva fås i følgende styrker:

- 1 mg sterilt, ikke-pyrogen og ikke-konserveret, hvidt til råhvidt frysetørret pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning i 3 ml hætteglas.
- 2 mg sterilt, ikke-pyrogen og ikke-konserveret, hvidt til råhvidt frysetørret pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning i 5 ml hætteglas.
- 5 mg sterilt, ikke-pyrogen og ikke-konserveret, hvidt til råhvidt frysetørret pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning i 10 ml hætteglas.

Pulveret vil blive blandet med en passende væske, før det indsprøjtes (se *"Oplysninger til læger og sundhedspersonale"* for yderligere oplysninger). Når Ultiva blandes og danner en opløsning, er væsken klar og farveløs.

Hver styrke af Ultiva fås i pakninger indeholdende 5 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Parma, Italien.

eller

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

eller

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Via Fosse Ardeatine, 2, 20050 Liscate (MI)
Italien

Repræsentant i Danmark

Aspen Nordic
Branch Office of Aspen Pharma Ireland Ltd.
Borupvang 3
2750 Ballerup
Danmark
Tlf.: +45 78772887

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navn:

Ultiva: Belgien, Danmark, Finland, Frankrig, Grækenland, Holland, Italien, Luxembourg, Portugal, Spanien, Tyskland, Østrig.

Denne indlægsseddel blev senest ændret oktober 2024

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Se produktresumé for Ultiva for at få detaljerede oplysninger.

Dosering og administration

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

Kontinuerlig infusion af Ultiva skal gives via en kalibreret pumpe i en infusionsslange med høj gennemstrømningshastighed eller via en selvstændig infusionsslange. Ultivainfusionsslangen tilsluttes direkte til den venøse kanyler eller tæt på den for at minimere det potentielle ”døde rum” (se *Regler for bortskaffelse og anden håndtering* for yderligere information og pkt. 6.6 i produktresuméet for tabeller med eksempler på infusionshastigheder efter kropsvægt til at hjælpe med at titrere Ultiva til patientens anæstesibehov).

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

Omhyggelighed kræves med henblik på at undgå infusionsslangen tillukkes eller adskilles fra den intravenøse adgang, og infusionsslangerne skal gennemskyllles tilstrækkeligt efter brug for at fjerne rester af Ultiva (se *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*).

Ultiva er kun til intravenøs brug og må ikke gives epiduralt eller intrathekalt (se *Kontraindikationer*).

Fortynding

Ultiva kan fortyndes yderligere efter opløsning. For instruktion i fortynding af lægemidlet før administration, se *Regler for bortskaffelse og anden håndtering*.

Ved manuelt styret infusion kan Ultiva fortyndes til 20-250 µg/ml (50 µg/ml anbefales til voksne og 20-25 µg/ml til børn på 1 år og derover).

Ved TCI er den anbefalede fortynding af Ultiva 20-50 µg/ml.

Generel anæstesi

Ultiva doseres individuelt efter patientrespons.

Voksne

Manuelt styret infusion

Tabel 1 giver en oversigt over initial injektion, infusionshastighed og doseringsinterval.

Tabel 1: Doseringsvejledning for voksne

INDIKATION	BOLUSINJEKTION (µg/kg)	KONTINUERLIG INFUSION (µg/kg/min)	
		Initialdosis	Doserings- interval
Anæstesiindledning	1 (givet over mindst 30 sekunder)	0,5-1	-
Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter			
• Nitrogenoxid (66 %)	0,5-1	0,4	0,1-2
• Isofluran (initialdosis 0,5 MAC)	0,5-1	0,25	0,05-2
• Propofol (initialdosis 100 µg/kg/min)	0,5-1	0,25	0,05-2

Ultiva skal gives over mindst 30 sekunder ved behov for langsom bolusinjektion.

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

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

Anæstesiindledning: Ultiva bør gives med standarddosis af et hypnotikum, f.eks. propofol, thiopental eller isofluran, ved anæstesiindledningen. Ultiva kan administreres med en infusionshastighed på 0,5-1 µg/kg/min med eller uden en initial langsom bolusinjektion på 1 µg/kg givet over mindst 30 sekunder. Hvis endotracheal intubation vil finde sted senere end 8-10 minutter efter Ultiva-infusionen er påbegyndt, er bolusinjektion ikke nødvendig.

Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter: Efter endotracheal intubation bør infusionshastigheden af Ultiva nedsættes, som angivet i tabellen ovenfor, afhængigt af anæstesiteknik. På grund af Ultivas hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed kan administrationshastigheden under anæstesi titreres opad med 25 % til 100 % ad gangen eller nedad med 25 % til 50 % ad gangen hvert 2. til 5. minut for at opnå det

ønskede niveau af μ -opioid-respons. Ved overfladisk anæstesi kan supplerende, langsomme bolusinjektioner gives hvert 2. til 5. minut.

Anæstesi til patienter i narkose med spontan vejrtrækning og sikret luftvejspassage (f.eks. larynxmaske): Der vil sandsynligvis forekomme respirationsdepression hos patienter i narkose, som har spontan vejrtrækning og sikret luftvejspassage. Det kræver særlig opmærksomhed at justere dosis til den enkelte patient, og assisteret ventilation kan blive nødvendig. Den anbefalede initiale infusionshastighed til supplerende anæstesi hos patienter i narkose og med spontan vejrtrækning er 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$ titreret efter effekt. Intervallet af undersøgte infusionshastigheder går fra 0,025 til 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Bolusinjektioner anbefales ikke til patienter i narkose, som har spontan vejrtrækning.

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

Samtidig medicinering: Remifentanyl nedsætter de nødvendige mængder eller doser af inhalationsanæstetika, hypnotika og benzodiazepiner (se *Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion*).

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

Vejledning for seponering/behandling umiddelbart postoperativt: Virkningen af Ultiva ophører meget hurtigt, og der vil ikke være nogen opioidaktivitet tilbage 5-10 minutter efter seponeringen. Til patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb hvor postoperative smerter må forventes, bør der gives analgetika før seponering af Ultiva. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den maksimale effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetikum bør tilpasses det operative indgreb og niveauet af den postoperative pleje.

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

I afsnittet *Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling* gives nærmere vejledning om mekanisk ventilerede af patienter i intensiv behandling.

Hos patienter, som trækker vejret spontant, bør Ultivas infusionshastighed initialt nedsættes til 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$. Infusionshastigheden kan derefter øges eller nedsættes med ikke over 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ hvert 5. minut efter patientens analgesiniveau og respirationsfrekvens. Ultiva bør kun gives i omgivelser med udstyr til overvågning og understøttelse af respiratorisk og kardiovaskulær funktion og under nøje opsyn af personer med særlig træning i erkendelsen og behandlingen af de respiratoriske virkninger ved potente opioider.

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

Administration ved TCI

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter: Under indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos voksne ventilerede patienter bør Ultiva TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret bedøvelsesmiddel (jf. tabel 1 "Doseringsvejledning for voksne"). Denne kombination er tilstrækkelig til at opnå bedøvelse med henblik på operation, der som regel kan udføres ved koncentrationer af remifentanyl på 3-8 ng/ml i blodet. Der bør titreres til patienten selv responderer. Særlige operationer kan kræve koncentrationer på op til 15 ng/ml remifentanyl i blodet.

Ved den anbefalede dosering af remifentanil reduceres behovet for andre bedøvelsesmidler signifikant. Derfor skal isofluran og propofol gives som anbefalet, så en øget hæmodynamisk effekt, som f.eks. hypotension og bradykardi, undgås (se tabel 1 og *Samtidig medicinering* i dette afsnit).

Vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod ved manuel styret infusion, se tabel 11 i pkt. 6.6 i produktresuméet.

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

Vejledning for seponering/behandling umiddelbart postoperativt: Når TCI-infusion afbrydes efter operation eller koncentrationen nedsættes, vil spontan respiration sandsynligvis påbegyndes ved remifentanilkoncentrationer på 1-2 ng/ml. Som ved manuel styret infusion skal længerevarende smertelindring igangsættes inden operationens ophør (se *Vejledning for seponering/behandling umiddelbart postoperativt* under *Manuelt styret infusion* i dette afsnit).

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

Pædiatriske patienter (1-12 år)

Ultiva bør ikke administreres samtidig med et intravenøst anæstetika til induktion af anæstesi, da det ikke er undersøgt i detaljer. TCI er heller ikke undersøgt hos børn, og administration af Ultiva ved TCI kan derfor ikke anbefales til børn. Følgende doser af Ultiva anbefales til vedligeholdelse af anæstesi hos børn.

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

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

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

Ultiva skal administreres over mindst 30 sekunder, når det gives som bolusinjektion. Kirurgi bør tidligst påbegyndes 5 minutter efter Ultiva-infusionens start, hvis der ikke samtidig er givet en bolusdosis. Ved administration af nitrogenoxid (70 %) og Ultiva alene bør den typiske vedligeholdelseshastighed være mellem 0,4 og 3 µg/kg/min, og selvom det ikke er specielt undersøgt, antyder data hos voksne, at 0,4 µg/kg/min er en passende starthastighed. Barnet monitoreres og dosis titreres, så dybden af analgesien svarer til det kirurgiske indgreb.

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

Vejledning for behandling af patienter umiddelbart postoperativt

Etablering af alternativ analgesi før afbrydelse af Ultiva: Da Ultivas virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering. Ved kirurgiske indgreb, hvor postoperative smerter forventes, bør der gives analgetika før seponering af Ultiva. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at opnå den terapeutiske effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetika, dosis og tidspunktet for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det svarer til det kirurgiske indgreb og niveauet af postoperativ pleje (se *Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*).

Nyfødte/spædbørn (under 1 år)

Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanyl til nyfødte og spædbørn (under 1 år; se pkt. 5.1 i produktresuméet). Den farmakologiske profil af remifentanyl hos nyfødte/spædbørn (under 1 år) er, efter korrektion for legemsvægt, sammenlignelig med voksne (se pkt. 5.2 i produktresuméet). Da der dog er utilstrækkelige kliniske data, kan administration af Ultiva ikke anbefales til denne aldersgruppe.

Total intravenøs anæstesi (TIVA): Der er begrænset klinisk erfaring med remifentanyl til brug for TIVA hos spædbørn (se pkt. 5.1 i produktresuméet). Og utilstrækkelige kliniske data til at kunne fastsætte doseringsanbefalinger.

Hjerteanæstesi

Manuelt styret infusion

Tabel 3: Doseringsvejledning for hjerteanæstesi

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

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

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

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

Vejledning i postoperativ håndtering af patienter

Fortsættelse af postoperativ analgesi med Ultiva før ekstubering: Ved overflytning af patienten til det postoperative overvågningsafsnit anbefales det at infusionen af Ultiva fortsættes ved samme hastighed som ved afslutningen af operationen. Ved ankomst til overvågningsafsnittet bør niveauet af analgesi og sedation omhyggeligt monitoreres, og infusionshastigheden af Ultiva skal justeres, så den svarer til patientens behov (se *Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling* i dette afsnit for yderligere vejledning i håndtering af patienter i intensiv behandling).

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

Vejledning ved seponering af Ultiva: Da Ultivas virkning ophører meget hurtigt, er der rapporteret hypertension, kulderystelser og smerter hos hjertepatienter umiddelbart efter seponering af Ultiva (se pkt. 4 *Bivirkninger* i indlægssedlen). For at begrænse risikoen for at disse forekommer, skal tilstrækkelig alternativ analgesi etableres (som beskrevet ovenfor) før infusionen af Ultiva nedtrappes. Infusionshastigheden bør reduceres med 25 % ad gangen i intervaller på mindst 10 minutter indtil infusionen stoppes.

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

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

Administration ved TCI (Target Controlled Infusion)

Indledning og vedligeholdelse af anæstesi: Ved indledning og vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede voksne patienter bør Ultiva TCI anvendes sammen med et intravenøst eller inhaleret bedøvelsesmiddel (se tabel 3). Denne kombination giver sædvanligvis en tilstrækkelig bedøvelse til hjerteoperation dog ved en højere koncentration af remifentanil end ved almindelig operation. Koncentrationer i blod op til 20 ng/ml har været anvendt i kliniske studier med titrering til individuelt patientrespons. Ved den anbefalede dosering nedsættes behovet for supplerende bedøvelse til opretholdelse af anæstesi. Derfor bør isofluran og propofol gives som anbefalet, så en øget hæmodynamisk effekt, som f.eks. hypotension og bradykardi, undgås (se tabel 3 og afsnittet *Samtidig medicinering* i dette afsnit).

Information vedrørende koncentrationer af remifentanil i blod under manuel styret infusion ses i tabel 11, pkt. 6.6 i produktresuméet.

Vejledning vedrørende seponering/behandling umiddelbart postoperativt: Når TCI-infusion afbrydes efter operation, eller koncentrationen nedsættes, vil spontan respiration sandsynligvis påbegyndes ved en remifentanilkoncentration i blodet på 1-2 ng/ml. Som ved manuelt styret infusion skal længerevarende smertelindring igangsættes inden operationens ophør (se *Vejledning ved seponering af Ultiva under Manuelt styret infusion* i dette afsnit).

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

Pædiatriske patienter (1-12 år)

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

Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling

Voksne

Ultiva kan anvendes til at give analgesi til mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling. Sedativa bør gives ved behov.

Sikkerhed og virkning af Ultiva er i velkontrollerede kliniske studier undersøgt hos mekanisk ventilerede patienter i intensiv behandling op til tre døgn (se afsnittet *Patienter med nedsat nyrefunktion i intensiv behandling* og pkt. 5.2 i produktresuméet). Derfor kan behandling med Ultiva i mere end 3 dage ikke anbefales.

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

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

Tabel 4 opsummerer den initiale infusionshastighed og den typiske dosering for analgesi hos den enkelte patient.

Tabel 4: Doseringsvejledning for intensiv behandling

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

Bolusinjektioner anbefales ikke ved intensiv behandling.

Ultiva reducerer behovet for anden samtidig sederende behandling. Tabel 5 viser sædvanlige startdoser for anden sederende behandling.

Tabel 5: Anbefalet startdosis af anden sederende behandling, om nødvendigt

Sedativ	Bolusinjektion (mg/kg)	Infusion (mg/kg/time)
Propofol	Op til 0,5	0,5
Midazolam	Op til 0,03	0,03

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

Supplerende analgesi til mekanisk ventilerede patienter, der gennemgår smertevoldende indgreb: Det kan være nødvendigt at øge infusionshastigheden for at give yderligere smertelindring hos patienter, der gennemgår smertevoldende og/eller behandlingskrævende indgreb, som f.eks. endotrakealsugning, sårforbinding eller fysioterapi. En infusionshastighed på mindst 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) anbefales fra mindst 5 min før start af smertevoldende indgreb. Hvis patienten har yderligere behov for analgesi, kan dosis øges med 25-50 % hver 2. til 5. min. En gennemsnitlig infusionshastighed på 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/time) med maksimalt 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/time) er blevet anvendt som supplerende analgesi i forbindelse med behandlingskrævende indgreb.

Etablering af alternativ analgesi før seponering af Ultiva: Da Ultivas virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering uanset varigheden af infusionen. Mulighed for udvikling af tolerance, hyperalgesi og tilknyttede hæmodynamiske forandringer bør overvejes ved administration af Ultiva på intensivafdelinger (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). Derfor bør der inden seponering gives analgetika og sedativa for at undgå hyperalgesi og deraf følgende hæmodynamiske forandringer. Disse lægemidler bør gives tilstrækkelig tid i forvejen til at opnå den terapeutiske effekt. Mulighederne for analgesi omfatter bl.a. langtidsvirkende peroral behandling, intravenøs behandling eller regionalanalgesi, der varetages af sygeplejersken eller patienten selv. Behandlingen bør altid tilpasses den enkelte patients behov efterhånden som infusionen af Ultiva reduceres. Det anbefales derfor, at valg af analgetika, dosis og tidspunktet for administrationen planlægges inden seponering af Ultiva.

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

Vejledning for ekstubering og seponering af Ultiva: For at sikre den bedst mulige opvågning anbefales det, at infusionshastigheden justeres trinvist til en hastighed på 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/time) over et forløb på op til en time før ekstubering.

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

IV-kanylen bør fjernes eller renses efter seponering af Ultiva, for at undgå efterfølgende, utilsigtet administration.

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

Pædiatriske patienter i intensiv behandling

Der er ingen tilgængelige data for anvendelse til børn.

Patienter med nedsat nyrefunktion i intensiv behandling

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

Særlige patientgrupper

Ældre (over 65 år)

Generel anæstesi: Initialt bør begyndelsesdosis til ældre over 65 år være halvdelen af den anbefalede voksendosis. Derefter skal dosis titreres efter det individuelle patientbehov, idet der er set øget følsomhed for

remifentanils farmakologiske virkninger hos denne patientpopulation. Dosistilpasningen gælder i alle anæstesiens faser inklusive indledning, vedligeholdelse og umiddelbar postoperativ analgesi.

Følsomheden over for Ultiva er større hos ældre patienter. Derfor bør den initiale target-koncentration ved TCI være 1,5-4 ng/ml med efterfølgende titrering til respons.

Hjerteanæstesi: Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se *Hjerteanæstesi* i dette afsnit).

Intensiv behandling: Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se *Anvendelse i forbindelse med intensiv behandling* i dette afsnit).

Overvægtige patienter

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Studier udført hos et begrænset antal patienter med nedsat leverfunktion har ikke ført til særlige doseringsanbefalinger. Patienter med svært nedsat leverfunktion kan imidlertid være en anelse mere følsomme for remifentanils respirationsdæmpende virkning (se *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*). Disse patienter skal nøje overvåges, og dosis af remifentanil titreres efter behov.

Neurokirurgi

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

ASA III/IV-patienter

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

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

Hjerteanæstesi: Initial dosisreduktion er ikke nødvendig (se afsnittet *Hjerteanæstesi*).

Kontraindikationer

Ultiva er kontraindiceret til epidural og intrathekal brug på grund af indholdet af glycin (se pkt. 5.3 i produktresuméet).

Ultiva er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, andre fentanyl-analoger eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 i produktresuméet.

Brug af Ultiva som eneste stof ved indledning af anæstesi er kontraindiceret.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hurtigt ophør af virkning/overgang til alternativ analgesi

Da Ultivas virkning ophører meget hurtigt, er der ingen opioid-virkning 5-10 minutter efter seponering. Ved kirurgisk indgreb, hvor postoperative smerter forventes, bør der gives analgetika før seponeringen af Ultiva. Ved anvendelse på intensivafdelinger bør muligheden for udvikling af tolerance og hyperanalgesi, og deraf følgende hæmodynamiske forandringer, overvejes (se pkt. 4.2 Dosering og administration). Inden seponering bør alternative analgetika og sedativa administreres til patienten. Der skal afsættes tilstrækkelig tid til at nå den terapeutiske effekt af det længerevarende analgetikum. Valget af analgetika, dosis og tidspunktet for administration skal planlægges i forvejen og tilpasses individuelt, så det svarer til det kirurgiske indgreb og niveauet af postoperativ pleje. Når andre opioider gives som en del af behandlingsregimet ved overgang til alternativ analgesi, skal fordelene ved at give tilstrækkelig postoperativ analgesi altid afvejes mod den potentielle risiko for respirationsdepression med disse stoffer.

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

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

Patienterne bør følges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedering. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste, at patienterne og deres plejepersoner gøres opmærksomme på disse symptomer (se afsnittet *Interaktion med andre lægemidler og andre interaktioner*).

Seponering af behandling og abstinenssyndrom

Gentagen administration med korte intervaller i længere perioder kan føre til udvikling af abstinenssyndrom efter behandlingsophør. Symptomer, f.eks. takykardi, hypertension og agitation, som følge af seponering af remifentanil ved brat ophør (specielt efter forlænget administration i mere end 3 dage) er set sjældent. Genoptagelse eller nedtrapning af infusion har vist sig at været fordelagtigt. Ultiva bør ikke anvendes til behandling af intensive patienter med mekanisk ventilation i mere end 3 dage.

Muskelstivhed – forebyggelse og behandling

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

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

Respirationsdepression – forebyggelse og behandling

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

Kardiovaskulære virkninger

Risikoen for kardiovaskulære virkninger, som f.eks. hypotension og bradykardi, der i sjældne tilfælde kan føre til asystoler eller hjertestop (se pkt. 4 i indlægssedlen og *Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion*), kan reduceres ved at nedsætte infusionshastigheden af Ultiva eller dosis af andre samtidige anæstesimidler eller ved, efter behov, at anvende infusionsvæsker, vasopressorer eller antikolinergika.

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

Utløst administration

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

Nyfødte/spædbørn

Der er begrænsede data tilgængelig om brug hos nyfødte/spædbørn under 1 år (se *Nyfødte/spædbørn (under 1 år)* under *Dosering og administration* og pkt. 5.1 i produktresuméet).

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

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

Ultiva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Hvad enten remifentanil gives ved manuel styret infusion eller ved TCI, nedsætter remifentanil i lighed med andre opioider den dosis af inhalations- og intravenøse anæstesimidler og benzodiazepiner, der er påkrævet til anæstesi (se *Dosering og administration*). Hvis dosis af samtidigt indgivne CNS-deprimerende lægemidler ikke nedsættes, kan en øget bivirkningsfrekvens forårsaget af disse midler forekomme.

Sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedering, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosen og

varigheden af samtidig brug bør begrænses (se afsnittet *Særlige advarsler og forsigtighedsregler*). Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) forøger risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

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

De kardiovaskulære virkninger af Ultiva (hypotension og bradykardi, se pkt. 4 i indlægssedlen og *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*), kan forværres hos patienter, der samtidig får medicin med hæmmende virkning på hjertet, såsom betablokkere og calciumantagonister.

Efter at have fået Ultiva anbefales det and undgå alkoholholdige drikke.

Graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Veer og fødsel

Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale brug af remifentanil i forbindelse med veer og kejsersnit. Det vides at remifentanil passerer placentabarrieren, og fentanyl-analoger kan medføre respirationsdepression hos barnet. Hvis remifentanil alligevel administreres, skal patienten og det nyfødte barn overvåges for tegn på for kraftig sedation eller respirationsdepression (se afsnittet *Særlige advarsler og forsigtighedsregler*).

Overdosering

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

Ved overdosering eller mistanke om overdosering gøres følgende: Afbryd administration af Ultiva, oprethold frie luftveje, påbegynd assisteret eller kontrolleret ventilation med ilt og oprethold adækvat kardiovaskulær funktion. Hvis respirationsdepression er forbundet med muskelstivhed, kan det være nødvendigt at give en neuromuskulær blokker for at lette assisteret eller kontrolleret ventilation. Til behandling af hypotension kan infusionsvæsker, vasopressorer og anden understøttende behandling anvendes.

Ved behandling af svær respirationsdepression og muskelstivhed kan en opioid-antagonist, som f.eks. naloxon, gives intravenøst som antidot. Det er usandsynligt, at varigheden af respirationsdepression efter overdosering med Ultiva vil vare længere end virkningsvarigheden af opioid-antagonisten.

Uforligeligheder

Ultiva bør kun rekonstitueres og fortyndes med de anbefalede infusionsvæsker (se *Regler for destruktion og anden håndtering*).

Ultiva bør ikke rekonstitueres, fortyndes eller blandes med Ringerlactat-opløsning til injektion eller Ringerlactat- + 5 % glucoseopløsning til injektion.

Ultiva bør ikke blandes med propofol i den samme infusionspose inden administration.

Det anbefales ikke, at give Ultiva via samme intravenøse adgang som blod/serum/plasma, da uspecifikke esteraser i blodprodukter kan medføre hydrolyse af remifentanyl til dets inaktive metabolit.

Ultiva bør ikke blandes med andre lægemidler før administration.

Opbevaringstid

Hætteglas:

1 mg hætteglas: 18 måneder.

2 mg hætteglas: 2 år.

5 mg hætteglas: 3 år.

Rekonstitueret opløsning:

Efter opløsning er Ultiva kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 25 °C. Af hensyn til mikrobiel kontaminering bør Ultiva bruges straks. Anvendes Ultiva ikke straks efter rekonstitution, er ansvaret for efterfølgende holdbarhed og opbevaringsforhold brugerens og bør ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre tilberedningen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Fortynding:

Alle fortyndinger af Ultiva injektions- og infusionsvæske bør bruges straks, og ubrugt materiale bør kasseres.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ultiva tilberedes til intravenøs brug ved at tilsætte henholdsvis 1, 2 eller 5 ml væske for at få en klar, farveløs og stort set partikelfri opløsning med koncentrationen ca. 1 mg/ml remifentanyl. Efter opløsning bør opløsningen (hvor det er muligt i forhold til emballagen) efterses visuelt for at sikre, at den er klar, farveløs og stort set partikelfri. Kasser opløsningen, hvis den ikke er klar, farveløs og stort set partikelfri. Opløst lægemiddel er til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

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

Ultiva bør ikke gives ved TCI uden yderligere fortynding (20-50 µg/ml er den anbefalede fortynding ved TCI).

Fortyndingen afhænger af infusionspumpens tekniske kapacitet og patientens forventede behov.

Der kan vælges én af følgende væsker til fortynding:

Sterilt vand til injektion.

5 % glucose til injektion.

5 % glucose + 0,9 % natriumchlorid til injektion.

0,9 % natriumchlorid til injektion.

0,45 % natriumchlorid til injektion.

Efter fortynding skal produktet inspiceres visuelt for at sikre en klar, farveløs og i praksis partikelfri væske, samt at hætteglasset er intakt. Defekte fortyndinger og hætteglas kasseres.

Det har vist sig, at Ultiva er forligeligt med følgende infusionsvæsker givet via løbende i.v. kateter:

Ringerlactat til injektion.

Ringerlactat + 5 % glucose til injektion.

Det er vist, at Ultiva er forligeligt med propofol ved administration via et løbende i.v. kateter.