



Denna information är avsedd för vårdpersonal.

Ultiva®

GlaxoSmithKline

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 mg
(vit till gulvit substans)



Beroendeframkallande medel.

Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Särskild receptblankett krävs

Analgetikum

Aktiv substans:

Remifentanil

ATC-kod:

N01AH06

Läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ultiva® pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 mg; 2 mg och 5 mg

Indikationer

Som analgetikum vid induktion och/eller underhåll av generell anestesi under assisterad andning vid kirurgiska ingrepp inklusive anestesi vid hjärtkirurgi.

För smärtlindring och sedering vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter.

Kontraindikationer

Eftersom ULTIVA innehåller glycin är epidural och intratekal användning kontraindicerad (se Prekliniska uppgifter).

ULTIVA är kontraindicerat vid känd överkänslighet mot remifentanil eller övriga innehållsämnen eller vid överkänslighet mot fentanylanaloger.

Remifentanil ska inte användas som enda medel vid kirurgisk anestesi.



Dosering

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

ULTIVA är endast avsett för intravenös administrering. ULTIVA innehåller glycin och får *inte* ges som epidural eller intratekal injektion (se Prekliniska uppgifter).

Kontinuerlig infusion av ULTIVA skall administreras med hjälp av funktionskontrollerad infusionspump. Infusionsslangen bör genomspolas med beredd infusionslösning och anslutas så nära infartskanylen som möjligt för att minimera eventuell dödvolymer (för ytterligare information se Hantering och doseringstabeller).

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

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

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

ALLMÄNANESTESI - VUXNA (≤ 65 ÅR)

ADMINISTRERING MED MANUELLT KONTROLLERAD INFUSION

Doseringen är individuell och skall titreras utifrån patientens behov.

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

Doseringsanvisningar vid induktion av anestesi hos vuxna (≤ 65 år)

Indikation	Bolusinjektion (mikrogram/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)	
		Startdos	Intervall



1		
Induktion av anestesi (ges under minst 30 sekunder)	0,5 - 1	-

Då bolusinjektion med ULTIVA ges i samband med induktion skall den ges under minst 30 sekunder.

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

Vid ytlig narkos kan tillägg av bolusinjektioner ges med 2-5 minuters mellanrum.

Doseringsanvisningar vid underhållsanestesi hos vuxna (≤ 65 år)

Indikation	Bolusinjektion (mikrogram/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)	
		Startdos	Intervall
Underhåll av anestesi			
N ₂ O (66% lustgas i O ₂)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
Isofluran (0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
Propofol (0,1 mg/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

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

Data från kliniska prövningar är otillräcklig för att ge doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika.

Erfarenheten av samtidig användning med andra opioider är mycket begränsad.

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

Samverkan med annan anestesimedcinering

Remifentanil minskar behovet av inhalede anestesimedel, hypnotika och bensodiazepiner nödvändiga för anestesi (se Interaktioner).

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



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

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av ULTIVA kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, skall långverkande smärtlindring ges i god tid före utsättande av ULTIVA, så att maximal effekt hunnit uppnås. Skärpt övervakning i det postoperativa förloppet krävs med särskild hänsyn tagen till tecken på smärt/ångestgenombrott samt andnings- och cirkulationspåverkan. Val av smärtlindrande medel bör ske med hänsyn tagen till typen av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ övervakning. Möjliga tekniker för smärtlindring inkluderar långverkande orala, intravenösa eller regionala administrationsätt, kontrollerade av patient eller vårdgivare. Kliniska studier avseende vuxna vid större kirurgiska ingrepp har visat att antingen fentanyl (0,15 mg), buprenorfin (0,3 mg) eller morfin (15 mg eller 0,2 mg/kg), som administrerats 20-30 minuter före avslutad operation givit adekvat smärtlindring omedelbart postoperativt utan fördröjt uppvaknande. Upprepade lägre doser av smärtlindrande medel kan sedan ges alltefter den enskilde patientens behov. Vid ingrepp som förväntas ge lindrigare grad av postoperativ smärta, kan administrering av andra analgetika t ex NSAID-preparat och/eller sårinfiltation med lokalanestetika rekommenderas.

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

ADMINISTRERING MED HJÄLP AV "TARGET-CONTROLLED INFUSION" (TCI)

Induktion och underhållsbehandling av anestesi hos ventilerade patienter: I samband med TCI skall ULTIVA vid induktion och underhållsbehandling av vuxna (se tabeller under *Allmänanestesi - Vuxna ≤65 år*) användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation. Tillsammans med dessa preparat kan tillräcklig analgesi för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil mellan 3 och 8 nanogram /ml. ULTIVA skall titreras efter patientens individuella behov. Vid behov för justering av målkoncentrationen rekommenderas en ökning med 25-100% eller sänkning med 25-50% med 2-5 minuters mellanrum. För speciellt smärtstimulerande operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 nanogram/ml bli nödvändiga.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför skall isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendation avseende manuellt kontrollerad infusion för att undvika alltför kraftigt narkosdjup (se tabell och dosrekommendation under *Allmänanestesi - Vuxna ≤65 år*).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se tabell 4 under Hantering, hållbarhet och förvaring.



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

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

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

ALLMÄNANESTESI - BARN (1 - 12 ÅR)

Induktion av anestesi: Data saknas för att ge doseringsrekommendationer. Administrering av ULTIVA med hjälp av TCI har inte studerats på barn.

Underhållsdosering

Doseringsanvisningar vid underhållsanestesi hos barn (1 - 12 år)

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

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

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

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



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

Riktlinjer för utsättande: När infusionen avslutats avklingar den smärtstillande effekten av ULTIVA snabbt och på samma sätt som hos vuxna. Lämpliga postoperativa smärtstillande åtgärder skall vidtas (se *Allmänanestesi - Vuxna (≤65år) - Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande*).

Riktlinjer för postoperativt omhändertagande:

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

Nyfödda/småbarn (<1 år): Den farmakokinetiska profilen för remifentanil hos barn under 1 år är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt. Det finns dock för lite kliniska data för att ge doseringsrekommendationer för denna åldersgrupp (se Farmakokinetik).

ANESTESI VID HJÄRTKIRURGI – VUXNA (≤ 65 ÅR)

ADMINISTRERING MED MANUELLT KONTROLLERAD INFUSION

Doseringsanvisningar vid anestesi vid hjärtkirurgi

Indikation	Bolusinjektion (mikrogram/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrogram/kg/min)	
		Startdos	Vanligt förekommande doseringar (intervall)
Intubation	Rekommenderas ej	1	-
Underhåll av anestesi			
Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5 - 1	1	0,003 - 4

Propofol (startdos 50 mikrogram/kg/min)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Fortsatt postoperativ anestesi, före extubation	Rekommenderas ej	1	0 - 1

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

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

Samverkan med annan anestesiomedicinering: Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att bibehålla narkosen. Isofluran och propofol skall, för att undvika allför djup anestesi, ges enligt rekommendationerna i tabellen ovan. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se *Doseringsanvisningar för ULTIVA vid underhållsanestesi hos vuxna (≤ 65 år)*).

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

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av ULTIVA:

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

Riktlinjer för utsättande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av ULTIVA har hypertoni, skakningar och värk rapporterats hos hjärtpatienter direkt efter avslutad tillförelse av ULTIVA (se Biverkningar). För att minimera risken för dessa symtom måste adekvat alternativ

smärtlindring sätts in (se ovan) innan Ultivainfusionen sätts ut. Infusionshastigheten skall trappas ner med 25% med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad.

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

ADMINISTRERING MED HJÄLP AV "TARGET-CONTROLLED INFUSION" (TCI)

Induktion och underhållsbehandling av anestesi: I samband med TCI skall ULTIVA vid induktion och underhållsbehandling av vuxna (se tabell under *Anestesi vid hjärtkirurgi - Vuxna ≤65 år*) användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation. Vid samtidig användning av sådana preparat erfordras vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmänkirurgiska ingrepp. Blodkoncentrationer upp till 20 nanogram har använts i kliniska studier med titrering av koncentration efter patientens individuella behov. Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför skall isofluran och propofol administreras enligt ovanstående för att undvika alltför kraftigt narkosdjup (se tabell och dosrekommendationer under *Anestesi vid hjärtkirurgi - Vuxna ≤65 år*).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion, se tabell 4 under Hantering, hållbarhet och förvaring.

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

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

ANESTESI VID HJÄRTKIRURGI – BARN

Det finns ej tillräckliga kliniska data för att ge doseringsrekommendationer för barn vid anestesi i samband med hjärtkirurgi.

ANVÄNDNING VID INTENSIVVÅRD

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

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

För att uppnå önskad grad av smärtlindring och sedering rekommenderas initialt en infusionshastighet på 0,1 mikrogram/kg/min (motsvarar 6 mikrogram /kg/timme) till 0,15 mikrogram/kg/min (motsvarar 9 mikrogram/kg/timme). Infusionshastigheten skall titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrogram/kg/min (motsvarar 1,5 mikrogram/kg/timme). Minst 5 minuter skall gå mellan varje dosökning.

Graden av smärtlindring och sedering skall övervakas noggrant, utvärderas regelbundet och infusionshastigheten justeras i enlighet med detta. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrogram/kg/min (motsvarande 12 mikrogram/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommit, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativum påbörjas (se tabell nedan). Dosen av sedativum skall titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av anestesi krävs kan infusionshastigheten för *ULTIVA* ökas med 0,025 mikrogram/kg/min (motsvarande 1,5 mikrogram/kg/timme).

Kontrollerade studier i upp till tre dagar har gjorts med *ULTIVA* på intensivvårdspatienter. Ytterligare data från kliniska prövningar med längre behandlingstid är begränsade.

Nedanstående tabell sammanfattar initial infusionshastighet och typiska doseringsintervall som krävs för smärtlindring och sedering.

*Riktlinjer för dosering vid användning av *ULTIVA* i intensivvård*

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

Bolusdos av *ULTIVA* rekommenderas inte i samband med intensivvård.

ULTIVA minskar dosbehovet av andra samtidigt givna sedativa. Se nedanstående tabell för typisk initialdosering för eventuellt samtidigt givna sedativa.

*Rekommenderad initialdosering av sedativum som ges samtidigt med *ULTIVA**

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

För att möjliggöra separat titrering av respektive läkemedel skall de sedativa läkemedlen administreras separat.

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

En ökning av infusionshastigheten kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder såsom t ex endotrakeal sugning, såromläggning samt fysioterapi. Det rekommenderas att en infusionshastighet av *ULTIVA* på

minst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) skall bibehållas under minst 5 minuter före starten av sådan åtgärd. Ytterligare dosjusteringar kan göras varannan till var femte minut genom höjning med 25%-50%. Denna dosökning kan göras i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/timme) till maximalt 0,75 mikrogram/kg/min (45 mikrogram/kg/timme) har administrerats för erhållande av ökad smärtlindring i samband med ovanstående procedurer.

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av ULTIVA:

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av ULTIVA kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Efter administrering av ULTIVA, bör risken för toleransutveckling och hyperalgesi övervägas.

Patienten skall därför, före utsättande av ULTIVA, ges alternativa smärtstillande och lugnande medel för att förebygga hyperalgesi och tillhörande hemodynamiska förändringar. Dessa medel ska ges i tillräckligt god tid för att de skall hinna verka. Möjliga tekniker för smärtlindring inkluderar långverkande orala, intravenösa eller regionala administrationsätt, kontrollerade av patient eller vårdgivare. Dessa tekniker ska alltid titreras efter patientens individuella behov allteftersom infusionen med ULTIVA minskas. Det rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan behandlingen med ULTIVA sätts ut.

Riktlinjer för utsättande av ULTIVA i samband med extubering:

För att säkerställa ett smidigt utsättande av Ultivabehandling rekommenderas att infusionshastigheten av ULTIVA stegvis minskas till 0,1 mikrogram/kg/min (motsvarande 6 mikrogram/kg/timme) under upp till en timme före extubering.

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

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

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

Intensivvård av barn:

Data saknas för användning till barn.

Nedsatt njurfunktion:

Enligt resultat från hittills utförda studier på patienter med nedsatt njurfunktion förefaller det inte behövas någon dosjustering. Detta gäller även vid njurtransplantation. Clearance för



karboxylsyrametaboliten är emellertid reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se Farmakokinetik).

SPECIELLA PATIENTGRUPPER

Äldre (över 65 år)

Allmänanestesi: Den inledande dosen av remifentanil under såväl induktion som underhåll av anestesi till patienter över 65 år skall reduceras till 50% av den rekommenderade vuxendosen och skall sedan titreras efter patientens behov. En ökad känslighet för remifentanils farmakologiska effekter har observerats hos denna åldersgrupp. Dosjustering avser alla faser av anestesi.

Vid administrering med hjälp av TCI bör hos äldre patienter den initiala målkoncentrationen vara 1,5 till 4 nanogram/ml med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se *Doseringsanvisningar, Anestesi vid hjärtkirurgi*).

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

ASA III/IV patienter

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

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se *Doseringsanvisningar, Anestesi vid hjärtkirurgi*).

Överviktiga personer

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

Administrering med hjälp av TCI: Vid beräkning av "Lean Body Mass" (LBM) enligt Mintomodellen blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med "Body Mass Index" (BMI) större än 35 kg/m² och hos män med BMI större än 40 kg/m². För att undvika underdosering till dessa patienter skall remifentanil titreras noggrant efter patientens individuella behov.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Studier utförda på ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion ger inga hållpunkter för att dosen behöver justeras. Emellertid kan patienter med gravt nedsatt leverfunktion vara något känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter (se Varningar och försiktighet). Dessa patienter skall övervakas noggrant och remifentanildosen skall titreras individuellt efter behov.

Neurokirurgi

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

Varningar och försiktighet

ULTIVA skall administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Personalen skall vara väl förtrogen med användningen av anestesiläkemedel samt vara tränade i att upptäcka och behandla förväntade biverkningar av potenta opioider såsom hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning. Användningen av ULTIVA vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

Snabbt avklingande effekt/ Övergång till alternativ smärtlindring

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av ULTIVA kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, skall smärtlindring ges före utsättande av ULTIVA. Risken för toleransutveckling och hyperalgesi med tillhörande hemodynamiska förändringar, bör övervägas vid användning i intensiv vård. Före utsättande av ULTIVA skall patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel i tillräckligt god tid för att de skall hinna verka. Valet av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och vara individuellt anpassat för patientens kirurgiska ingrepp och det förväntade post-operativa omhändertagandet. När andra opioider administreras som en del i behandlingen för att överföra patienten till alternativ smärtlindring, måste nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Muskelrigiditet

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

Andningsdepression - preventiva åtgärder

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

Kardiovaskulära effekter

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

Utsättande av behandling

Symtom som inkluderar takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande, framförallt efter förlängd administrering av remifentanil i mer än 3 dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig.

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

Oavsiktlig tillförsel

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

Nyfödda/småbarn

Data saknas för användning till nyfödda/småbarn under 1 år.

Beroendeframkallande medel

I likhet med övriga opioider kan remifentanil framkalla beroende. På grund av dess snabba opioida effektmönster kan även kortare tids infusion orsaka opioida utsättningsymtom.

Interaktioner

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

I likhet med andra opioider minskar remifentanil behovet av bensodiazepiner och inhalede eller intravenösa anestesimedel oavsett om det administrerats manuellt eller med hjälp av TCI, (se *Allmänanestesi - Vuxna (≤65 år) och Barn (1-12 år)*, *Anestesi vid hjärtkirurgi - Vuxna (≤65 år)* - *Samverkan med annan anestesimedicinering*).

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

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

Graviditet

Kategori C. Klinisk erfarenhet av användning till gravida kvinnor saknas. ULTIVA skall endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger risken för fostret.

Remifentanils säkerhetsprofil i samband med värkarbete eller förlossning har inte undersökts. Remifentanil ska inte användas under pågående värkarbete eller vid kejsarsnitt, eftersom det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och att fentanylanaloger kan orsaka andningsdepression hos barnet.

Amning

Grupp IVa. Det är inte klarlagt om remifentanil utsöndras i modersmjölk. Eftersom fentanylanaloger utsöndras i modersmjölk och remifentanilbesläktad substans påträffats i mjölk hos lakterande råttor som fick remifentanil, tillrådes att ammande mödrar gör ett 24 timmars långt amningsuppehåll efter administrering av remifentanil.

Trafik

Efter narkos med remifentanil skall patienten inte köra bil eller handha maskinell utrustning. Läkaren skall bedöma när sådana aktiviteter kan återupptas. Patienten bör följas hem efter utskrivningen samt undvika alkoholhaltiga drycker.

Biverkningar

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



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

Mycket vanliga ($> 1/10$)	<i>Cirk.:</i> Hypotoni. <i>GI:</i> Illamående, kräkning. <i>Neurol.:</i> Muskelrigriditet.
Vanliga (1/10 - 1/100)	<i>Allmänna:</i> Postoperativa skakningar. <i>Cirk.:</i> Bradykardi. Postoperativ hypertoni. <i>Hud:</i> Klåda. <i>Luftvägar:</i> Akut andningsdepression, apné.
Mindre vanliga (1/100 - 1/1000)	<i>Allmänna:</i> Postoperativ värk. <i>GI:</i> Förstoppning. <i>Luftvägar:</i> Hypoxi.
Sällsynta (1/1000 - 1/10000)	<i>Cirk.:</i> Asystoli/hjärtstillestånd som oftast föregåtts med bradykardi hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med annat anestetikum. <i>Immunol.:</i> Allergiska reaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med annat anestetikum. <i>Neurol.:</i> Fördröjd slöhet efter uppvaknandet.
Ingen känd frekvens	<i>Allmänna:</i> Toleransutveckling. <i>Cirk.:</i> AV-block. <i>Neurol.:</i> Krampanfall. <i>Psyk.:</i> Läkemedelsberoende.

Utsättande av behandling

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

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

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

Överdoser

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

I händelse av överdosering eller misstänkt sådan, skall följande åtgärder vidtagas: avbryt tillförseln av ULTIVA, upprätthåll fri luftväg, assistera ventilationen med syrgas och upprätthåll adekvat cirkulation. Om andningsdepressionen är förenad med muskelrigiditet, kan en neuromuskulär blockerare behöva ges för att underlätta den assisterade andningen. Intravenös vätska och blodtryckshöjande medel kan behöva ges. Andra understödjande åtgärder kan också bli aktuella att vidta.

En intravenös opioidantagonist, t ex naloxon, kan ges som specifik antidot för att häva allvarlig andningsdepression och muskelrigiditet. Andningsdepressionens duration efter en överdos av ULTIVA överskrider sannolikt inte effektdurationen av en opioidantagonist.

Farmakodynamik

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

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

Farmakokinetik

Efter administrering av rekommenderade doser remifentanil är den effektiva halveringstiden 3-10 minuter. Genomsnittlig clearance av remifentanil hos unga friska vuxna 40 ml/min/kg, centrala distributionsvolymen 100 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state 350 ml/kg. Inom rekommenderat doseringsintervall är blodkoncentrationen av remifentanil linjärt proportionell mot dosen. För varje ökning av infusionshastigheten med 0,1 mikrogram/kg/min, förhöjs blodkoncentration av remifentanil med 2,5 ng/ml. Plasmaproteinbindningen är ungefär 70%.

Remifentanil är en så kallad estermetaboliserad opioid, som metaboliseras av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Remifentanil metaboliseras till en karboxylsyrametabolit som har försumbar aktivitet i jämförelse med modersubstansen. Halveringstiden för denna metabolit hos friska vuxna är 2 timmar. Vid normal njurfunktion utsöndras 95% av den primära metaboliten via njurarna inom cirka 7-10 timmar. Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

I en klinisk prövning på människa var blodkoncentrationen av remifentanil hos fostret ungefär 50% av moderns blodkoncentration. Det arteriovenösa förhållandet mellan remifentanilkoncentrationer hos den nyfödde var ungefär 30% vilket talar för metabolism av remifentanil hos fostret.

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

Den snabba återhämtningen efter remifentanilbaserad smärtlindring och sedering påverkas inte vid nedsatt njurfunktion.

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

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos intensivvårdspatienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion, kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten öka till 100 gånger nivån av remifentanil vid steady state. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten ej resulterar i kliniskt relevanta μ -opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar. Det finns inga data på den farmakokinetiska profilen för metaboliten efter infusion av ULTIVA under mer än 3 dygn hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

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

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

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

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

Prekliniska uppgifter

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

I likhet med andra opioidagonister har remifentanil visats förlänga aktionspotentialen i isolerade Purkinjefibrer från hund. Tröskelkoncentrationen för denna effekt var 6 gånger

högre än beräknad högsta kliniska plasmakoncentration. Remifentanils huvudmetabolit remifentanilsyra påverkade inte aktionspotentialen.

Ytterligare prekliniska uppgifter som finns tillgängliga saknar klinisk relevans.

Innehåll

1 glasflaska innehåller: Remifentanilhydroklorid motsvarande 1 mg, 2 mg respektive 5 mg remifentanil, glycin 15 mg, saltsyra (används för pH-justering till 2,5-3,5), natriumhydroxid (används för pH-justering till 2,5-3,5).

Blandbarhet

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

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

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

Hantering, hållbarhet och förvaring

ULTIVA beredes för intravenöst bruk genom att lösa lämplig mängd (1, 2 eller 5 mg) i antingen 5% glukoslösning eller 0,9% natriumklorid (1, 2 eller 5 ml) så att stamlösningen får en remifentanilkoncentration av 1 mg/ml. Efter denna beredning skall ULTIVA inte ges med manuellt kontrollerad infusion förrän ytterligare spädning gjorts med 5% glukoslösning eller 0,9% natriumklorid till lämplig koncentration (20 - 250 mikrogram/ml). Rekommenderad spädning är 50 mikrogram/ml för vuxna och 20 mikrogram/ml för barn över 1 år, men spädningen är beroende på infusionspumpens tekniska prestanda och patientens förväntade remifentanilbehov.

Administrering med hjälp av "Target-controlled infusion" (TCI).

Vid administrering med hjälp av TCI är rekommenderad spädning 20-50 mikrogram/ml.

Angående blandbarhet och tillförsel i samma infartskanyl, se Blandbarhet.

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

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

Tabell 1 ULTIVA för injektion

Infusionshastighet (ml/kg/tim)

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

Tabell 2 ULTIVA för injektion

Infusionshastighet (ml/tim) för lösning 20 mikrogram/ml

Infusionshastighet (mikrogram/kg/min)	Patientvikt (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 3 *ULTIVA* för injektion
Infusionshastighet (ml/tim) för lösning 50 mikrogram/ml

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

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

Tabell 4. Blodkoncentrationer av remifentanil (nanogram/ml) som beräknats enligt Mintos (1997) farmakokinetiska modell för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter (mikrogram/kg/min) vid steady state, hos en 40-årig man som väger 70 kg och är 170 cm lång.

Infusionshastighet (mikrogram/kg/min)	Remifentanil blodkoncentration (nanogram/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3



0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

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

Överbliven lösning skall kasseras.

Obruten förpackning förvaras vid högst 25°C.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Steril, pyrogenfri, vit till gulvit frystorkad substans för intravenöst bruk. Innehåller inga konserveringsmedel.

Förpackningsinformation

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 mg (vit till gulvit substans)

5 styck glasfl., EF

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 2 mg (vit till gulvit substans)

5 styck glasfl., EF

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 5 mg (vit till gulvit substans)

5 styck glasfl., EF

Texten är baserad på produktresumé: 2010-01-21.