

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remifentanil Orion 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
Remifentanil Orion 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
Remifentanil Orion 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Remifentanil Orion 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg:aa remifentaniilia.

Remifentanil Orion 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg:aa remifentaniilia.

Remifentanil Orion 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
Yksi injektio-pullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg:aa remifentaniilia.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen vahvuus on 1 mg/ml, jos se valmistetaan ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Remifentanil Orion on tarkoitettu käytettäväksi analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana.

Remifentanil Orion on tarkoitettu analgesian aikaansaamiseen mekaanisesti ventiloituilla vähintään 18-vuotiailla tehohoitopotilailla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Remifentanil Orion -valmistetta saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on tarvittava laitteisto hengityksen ja verenkiertoelimistön toiminnan seuraamiseen ja tukemiseen. Valmistetta saavat antaa vain anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka osaavat tunnistaa voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja hoitaa niitä ja joilla on valmiudet hengityksen turvaamiseen ja elvytykseen. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avaaminen, avoinna pitäminen sekä hengityksen avustaminen koneellisesti.

#### Yleisanestesia

Remifentanil Orion -valmisteen käyttö on sovittava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

#### Aikuiset

Anto manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto injektion/infuusion aloitusnopeuksista ja annosalueesta:

Taulukko 1. Annosteluohjeet aikuisille

KÄYTTÖAIHE	BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Annosalue
Anestesian induktio	1 (annettava vähintään 30 sekunnin kestoisena)	0,5–1	–
Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla			
• Dityppioksidi (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
• Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
• Propofoli (aloitusannos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

Hitaan Remifentanil Orion -bolusinjektion keston on oltava vähintään 30 sekuntia.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnoottin määrää merkittävästi. Isofluraania ja propofolia onkin suositeltavaa antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen (ks. tämän kohdan osio ”Samanaikainen lääkitys”).

Annostussuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa 1 mainittujen hypnoottien kanssa ei ole.

Anestesian induktio: Remifentanil Orion -valmistetta annetaan anestesian induktioon yhdessä tavanomaisten hypnoottiannosten kanssa (esim. propofoli, tiopentaali tai isofluraani). Jos remifentaniili annetaan hypnoottin jälkeen, lihasjäykkyuden ilmaantuvuus pienenee. Remifentanil Orion voidaan antaa infuusionopeudella 0,5–1 mikrog/kg/min joko käyttäen hidasta, vähintään 30 sekunnin kestoista aloitusbolusinjeksiota 1 mikrog/kg tai ilman bolusinjeksiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan suorittaa vasta 8–10 minuutin kuluttua Remifentanil Orion -infuusion aloittamisesta, bolusinjeksiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Remifentanil Orion -infuusiota on hidastettava käytetyn anestesiategniikan mukaisesti, kuten taulukossa 1 on esitetty. Koska Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana lisätä 25–100 %:n lisäyksin tai vähentää 25–50 % pienennyksin 2–5 minuutin välein halutun  $\mu$ -opioidivasteen saavuttamiseksi. Keveyden anestesian yhteydessä lisäbolusinjeksiota voidaan antaa 2–5 minuutin välein.

Anestesia spontaanisti hengittäville anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu (esim. kurkunpäänaamarin avulla): Hengityksen lamaantuminen on todennäköistä spontaanisti hengittäville anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu. Annos on säädettävä erityisen tarkasti potilaan

vaatimusten mukaan, ja koneellista hengitystukea voidaan tarvita. Suositeltu aloitusinfuusionopeus täydentävänä analgeettina spontaanisti hengittävälle anestesiapotilaille on 0,04 mikrog/kg/min. Annos sovitaan haluttuun vasteeseen. Infuusionopeuksia 0,025–0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioiden antoa spontaanisti hengittävälle anestesiapotilaille ei suositella.

Remifentanil Orion -valmistetta ei pidä käyttää analgeettina toimenpiteissä, joissa potilas on tajuissaan tai joissa potilaan hengitystä ei tueta toimenpiteen aikana.

Samanaikainen lääkitys: Remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien ja bentsodiatsepiinien määrää (ks. kohta 4.5).

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

Valmisteen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, minkä vuoksi opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä 5–10 minuutin kuluttua valmisteen annon lopettamisesta. Jos potilaalle tehdään kirurginen toimenpide, johon odotetaan liittyvän postoperatiivista kipua, analgeettien anto on aloitettava ennen Remifentanil Orion -valmisteen lopettamista. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitkävaikutteisempi analgeetti ehti saavuttaa enimmäisvaikutuksensa. Analgeetti on valittava potilaan kirurgisen toimenpiteen ja vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Jos pitkävaikutteisempaa analgesiaa ei ole saavutettu ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista, Remifentanil Orion -valmisteen antoa voidaan joutua jatkamaan analgesian ylläpitämiseksi heti leikkauksen jälkeisenä aikana, kunnes pitkävaikutteisempi analgeetti saavuttaa täyden vaikutuksensa.

Ohjeet käytöstä mekaanisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla on esitetty tämän kohdan osiossa ”Käyttö tehohoidossa”.

Spontaanisti hengittävillä potilailla Remifentanil Orion -infuusiota on ensin hidastettava nopeuteen 0,1 mikrog/kg/min. Infuusiota voidaan tämän jälkeen joko nopeuttaa tai hidastaa, mutta korkeintaan 0,025 mikrog/kg/min joka viides minuutti, potilaan analgesiatason ja hengitystiheyden mukaan. Remifentanil Orion -valmistetta saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on tarvittava laitteisto hengityksen ja verenkiertoelimistön toiminnan seuraamiseen ja tukemiseen, sellaisten henkilöiden välittömässä valvonnassa, jotka ovat saaneet erityiskoulutuksen voimakkaiden opioidien hengitysvaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon.

Remifentanil Orion -valmisteen käyttöä bolusinjektioina ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

#### Anto tavoitepitoisuusinfuusiona

Anestesian induktio ja ylläpito ventiloituilla potilailla: Ventiloituille aikuispotilaille on Remifentanil Orion -tavoitepitoisuusinfuusion yhteydessä annettava laskimoon tai inhalaationa hypnoottia anestesian induktion ja ylläpidon aikana (ks. taulukko 1 kohdassa ”Yleisanestesia”). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniilin tavoitepitoisuuden ollessa veressä 3–8 ng/ml. Remifentanil Orion on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen voimakkaasti stimuloivien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita jopa 15 ng/ml:n remifentaniilipitoisuus veressä.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnoottin määrää merkittävästi. Isofluraania ja propofolia onkin suositeltavaa antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen (ks. taulukko 1 ja tämän kohdan osio ”Samanaikainen lääkitys”).

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

Koska Remifentanil Orion -valmisteen tavoitepitoisuusinfuusioikäytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella anestesiaan potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Valmisteen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun tavoitepitoisuusinfuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu laskennallisilla remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä, postoperatiivinen analgesia on aloitettava pitkävaikutteisemmilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. tämän kohdan osio ”Anto manuaalisesti ohjattuna infuusiona – valmisteen annon lopettaminen”).

Rajallisten tietojen vuoksi Remifentanil Orion -valmisteen tavoitepitoisuusinfuusioikäyttöä ei suositella postoperatiiviseen kivun hoitoon.

#### *Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)*

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

Remifentanil Orion -valmisteen käyttöä tavoitepitoisuusinfuusiona ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, eikä sitä sen vuoksi suositella tälle potilasryhmälle. Remifentanil Orion -valmistetta suositellaan seuraavin annoksina anestesian ylläpitoon:

Taulukko 2. Annosteluohjeet pediatrialle potilaille (1–12-vuotiaille)

SAMANAIKAINEN ANESTESIA-AINE*	BOLUS-INJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset ylläpitoonopeudet
Halotaani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–0,9
Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06–0,9

\* annettuna samanaikaisesti dityppioksidin kanssa suhteessa 2:1

Remifentanil Orion -bolusinjektion keston on oltava vähintään 30 sekuntia. Kirurgista toimenpidettä ei saa aloittaa ennen kuin Remifentanil Orion -infuusion aloittamisesta on kulunut vähintään 5 minuuttia, jos samanaikaista bolusannosta ei ole annettu. Kun Remifentanil Orion -valmistetta annetaan yksinomaan dityppioksidin (70 %) kanssa, tyypillisten ylläpitoinfuusioopeuksien on oltava 0,4–3 mikrog/kg/min, ja vaikka asiaa ei olekaan erityisesti tutkittu, aikuisista saadut tiedot viittaavat siihen, että 0,4 mikrog/kg/min on sopiva aloitusnopeus. Pediatria potilaita on seurattava ja annos titrattava kirurgisen toimenpiteen edellyttämän analgesiasyvyyden mukaiseksi.

Samanaikainen lääkitys: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnoottien määrää merkittävästi. Isofluraania, halotaania ja sevofluraania onkin suositeltavaa antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen. Annostussuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa mainittujen hypnoottien kanssa ei ole (ks. tämän kohdan osio ”Aikuiset – Samanaikainen lääkitys”).

#### Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettamista: Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, minkä vuoksi opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä 5–10 minuutin kuluttua valmisteen annon lopettamisesta. Jos potilaalle tehdään kirurginen toimenpide, johon odotetaan liittyvän postoperatiivista kipua, analgeettien anto on aloitettava ennen Remifentanil Orion -valmisteen lopettamista. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitkävaikutteisempi analgeetti ehtii saavuttaa hoitovaikutuksensa. Valmisteen/valmisteiden valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

*Vastasyntyneet/imeväiset (alle 1-vuotiaat)*

Remifentanilista on vain vähän kliinistä tutkimuskokemusta vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 1-vuotiailla; ks. kohta 5.1). Remifentaniliin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä/imeväisillä (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. kohta 5.2). Koska käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi kliinistä tietoa, Remifentanil Orion -valmisteen antoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentanilista on rajallisesti kliinistä tutkimuskokemusta imeväisikäisten laskimoanestesiassa (ks. kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat riittämättömät annostussuosituksen antamista varten.

Anestesia sydänkirurgiassa

*Anto manuaalisesti ohjattuna infuusiona*

Taulukko 3. Annosteluohjeet sydänkirurgiassa

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

Anestesian induktio: Anestesia-asyvyyden edellyttämän hypnootin annon jälkeen Remifentanil Orion -valmistetta on annettava alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Remifentanil Orion -bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalisen intubaation saa suorittaa aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

Anestesian ylläpito: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Remifentanil Orion -infuusion nopeutta on titrattava potilaan tarpeiden mukaisesti. Tarvittaessa voidaan myös antaa hitaita lisäbolusannoksia. Suuren riskin sydänpotilaille, kuten potilaille, joilla sydämen kammioiden toiminta on heikko tai joille

tehdään läppäleikkaus, voidaan antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos. Nämä annossuositukset pätevät myös hypotermiassa tehtävään kardiopulmonaariseen ohitusleikkaukseen (ks. kohta 5.2 ”Anestesia sydänkirurgiassa”).

Samanaikainen lääkitys: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnootin määrää merkittävästi. Isofluraania ja propofolia onkin suositeltavaa antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen. Annostussuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa mainittujen hypnoottien kanssa ei ole (ks. tämän kohdan osio ”Aikuiset – Samanaikainen lääkitys”).

#### Ohjeet potilaan postoperatiiviseen hoitoon

Remifentanil Orion -valmisteen annon jatkaminen postoperatiivisesti analgesian ylläpitoa varten ennen ekstubaatiota: Potilasta heräämään siirrettäessä on suositeltavaa, että Remifentanil Orion -infuusion nopeus pidetään samana kuin leikkauksen loppuajankana. Heräämössä potilaan analgesian ja sedaation tasoa on seurattava huolellisesti ja Remifentanil Orion -infuusion nopeus on sovittava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaiseksi (lisätietoa tehohoitopotilaiden hoidosta, ks. tämän kohdan osio ”Käyttö tehohoidossa”).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettamista: Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, minkä vuoksi opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä 5–10 minuutin kuluttua valmisteen annon lopettamisesta. Ennen kuin Remifentanil Orion -valmisteen anto lopetetaan, potilaalle on annettava muita analgeetteja ja sedatiiveja riittävän ajoissa, jotta nämä valmisteet ehtivät saavuttaa hoitovaikutuksensa. Sen vuoksi on suositeltavaa, että valmisteiden/valmisteiden valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin potilas irrotetaan ventilaattorista.

Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettaminen: Koska Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja särkyjä on raportoitu sydänpotilailla välittömästi valmisteen annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotta näiden riski voitaisiin minimoida, on varmistettava muu riittävä analgesia (ks. edellä) ennen kuin Remifentanil Orion -infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka.

Kun potilas irrotetaan ventilaattorista, Remifentanil Orion -infuusiota ei saa nopeuttaa, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla. Hemodynaamiset muutokset, kuten hypertensio ja takykardia, on hoidettava asianmukaisesti muilla lääkkeillä.

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

#### Anto tavoitepitoisuusinfuusiona

Anestesian induktio ja ylläpito: Ventiloiduille aikuispotilaille on Remifentanil Orion -tavoitepitoisuusinfuusion yhteydessä annettava laskimoon tai inhalaationa hypnoottia anestesian induktion ja ylläpidon aikana (ks. taulukko 3). Näiden valmisteiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla veressä, jotka vastaavat suurempia yleisanestesiassa käytettäviä arvoja. Kun remifentaniili on titrattu potilaan yksilöllisen vasteen mukaiseksi, kliinisissä tutkimuksissa on käytetty jopa 20 ng/ml:n pitoisuuksia veressä. Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnootin määrää merkittävästi. Isofluraania ja propofolia onkin suositeltavaa antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen (ks. taulukko 3 ja tämän kohdan osio ”Samanaikainen lääkitys”).

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

Valmisteen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun tavoitepitoisuusinfuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu laskennallisilla remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä, postoperatiivinen analgesia on aloitettava pitkävaikutteisemmilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. tämän kohdan osio ”Anto manuaalisesti ohjattuna infuusiona – valmisteen annon lopettaminen”).

Rajallisten tietojen vuoksi Remifentanil Orion -valmisteen tavoitepitoisuusinfuusioikäyttöä ei suositella postoperatiiviseen kivun hoitoon.

#### *Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)*

Annostusohjeita sydänkirurgian osalta ei voida antaa, koska saatavilla ei ole riittävästi tietoa.

#### Käyttö tehohoidossa

##### *Aikuiset*

Remifentanil Orion -valmistetta voidaan käyttää analgesian aikaansaamiseksi mekaanisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla. Sedatiiveja on lisättävä tarpeen mukaan.

Remifentaniilin turvallisuus ja teho mekaanisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla on osoitettu hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta on annettu enintään kolmen päivän ajan (ks. tämän kohdan osio ”Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt” ja kohdat 4.4. ja 5.2). Yli kolme päivää jatkuneesta valmisteen annosta on saatavilla vain yksittäisiä raportteja, joten pitkäkestoisemman hoidon turvallisuutta ja tehoa ei voida katsoa varmistetuksi. Sen vuoksi Remifentanil Orion -valmisteen käyttöä ei suositella kolmea päivää pitempään.

Remifentanil Orion -valmisteen käyttöä tavoitepitoisuusinfuusiona ei ole tutkittu tehohoitopotilailla, eikä sitä sen vuoksi suositella tälle potilasryhmälle.

On suositeltavaa, että Remifentanil Orion -valmisteen aloitusnopeus on aikuisilla 0,1–0,15 mikrog/kg/min (6–9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus on titrattava lisäyksin 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h), jotta saavutetaan toivottu analgesia. Annosten sovittamisvälin on oltava vähintään 5 minuuttia. Potilasta on arvioitava säännöllisesti, ja Remifentanil Orion -infuusion nopeutta on muutettava tarpeen mukaan. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) ja sedaatio on tarpeen, on suositeltavaa aloittaa annostelu jollain sopivalla sedatiivisella lääkeaineella (ks. jäljempänä). Sedatiivin annos on titrattava toivotun sedaation mukaisesti. Jos lisäanalgesia on tarpeen, Remifentanil Orion -infuusiota voidaan nopeuttaa lisäyksin 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h).

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto infuusion aloitusnopeuksista ja tyypillisestä annosalueesta analgesian aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 4. Remifentanil Orion -valmisteen annosteluohjeet tehohoidossa

JATKUVA INFUUSIO µg/kg/min (µg/kg/h)	
Aloitusnopeus	Annosalue
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,38) – 0,74 (44,6)

Remifentanil Orion -bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Remifentanil Orion -valmisteen käyttö vähentää kaikkien muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivien annostustarvetta. Taulukossa 5 on tyypillisiä sedatiivien aloitusannoksia, jos niitä tarvitaan.

Taulukko 5. Sedatiivien suositeltuja aloitusannoksia

Sedatiivi	Bolus (mg/kg)	Infuusio (mg/kg/h)
Propofoli	Enintään 0,5	0,5
Midatsolaami	Enintään 0,03	0,03

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

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

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettamista: Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, minkä vuoksi opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä 5–10 minuutin kuluttua infuusion lopettamisesta sen kestosta riippumatta. Remifentanil Orion -valmisteen annon jälkeen on otettava huomioon toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus. Ennen Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettamista potilaalle onkin annettava muita analgeetteja ja sedatiiveja, jotta hyperalgesiaa ja siihen liittyviä hemodynaamisia muutoksia voidaan ehkäistä. Nämä lääkeaineet on annettava riittävän ajoissa, jotta ne ehtivät saavuttaa hoitovaikutuksensa. Analgesiavaihtoehtoja ovat pitkävaikutteiset oraaliset, laskimoon annettavat tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse. Nämä eri lääkkeet on aina titrattava potilaan tarpeen mukaan, kun Remifentanil Orion -infuusiota pienennetään. On suositeltavaa, että valmisteen/valmisteiden valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin Remifentanil Orion -valmisteen anto lopetetaan.

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

Ohjeet ekstubaatiota ja Remifentanil Orion -valmisteen annon lopettamista varten: Jotta voidaan varmistaa sujuva palautuminen Remifentanil Orion -pohjaisesta lääkityksestä, on suositeltavaa titrata Remifentanil Orion -infuusion nopeus asteittain annokseen 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) yhden tunnin kuluessa ennen ekstubaatiota.

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta on vähennettävä 25 %:n pienennyksin vähintään 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas irrotetaan ventilaattorista, Remifentanil Orion -infuusiota ei saa nopeuttaa, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Remifentanil Orion -infuusion lopettamisen jälkeen laskimokanyyli on huuhdeltava tai poistettava, jotta estetään myöhempi tahaton valmisteen anto.



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

### *Pediatriset tehohoitopotilaat*

Tietoja ei ole saatavilla pediatristen potilaiden osalta.

### *Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*

Edellä mainittuihin suositeltuihin annoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla karboksyylihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienenee (ks. kohta 5.2).

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

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

Koska ikäkkäät potilaat ovat herkempiä Remifentanil Orion -valmisteen vaikutuksille, annettaessa valmistetta tälle potilasryhmälle tavoitepitoisuusinfusiona alkutavoitepitoisuuden on oltava 1,5–4 ng/ml. Tämän jälkeen titrataan vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. tämän kohdan osio ”Anestesia sydänkirurgiassa”).

Tehohoito: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. tämän kohdan osio ”Käyttö tehohoidossa”).

#### *Obeesit potilaat*

Manuaalisesti ohjatun infuusion yhteydessä obeesien potilaiden Remifentanil Orion -annosta on suositeltavaa pienentää perustuen ihannepainoon, sillä tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa Minto-mallissa käytettävää kehon rasvatonta massaa (lean body mass, LBM) se yleensä aliarvioidaan naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on yli 35 kg/m<sup>2</sup>, ja miespotilailla, joiden BMI on yli 40 kg/m<sup>2</sup>. Jotta aliannostus voidaan näillä potilailla välttää, remifentaniilin tavoitepitoisuusinfuusio on titrattava huolellisesti yksilöllisen vasteen mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tehohoitopotilaat mukaan lukien. Näillä potilailla karboksyylihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienenee.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimukset pienellä määrällä maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita eivät anna aiheutta erityisiin annosmuutoksiin. Jos maksan vajaatoiminta on vaikea, potilas voi kuitenkin olla jonkin verran herkempi remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Näitä potilaita on seurattava tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

## Neurokirurgia

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

### ASA III/IV -potilaat

Yleisanestesia: Remifentanil Orion -valmisteen annossa ASA III/IV -potilaille on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska voimakkaiden opioidien hemodynaamiset vaikutukset ovat heillä todennäköisesti voimakkaammat. Sen vuoksi näiden potilaiden hoidossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä sekä annoksen titraamista hoitovasteen mukaan. Tiedot pediatriisista potilaista ovat riittämättömät annostussuosituksen antamiseksi.

Tavoitepitoisuusinfuusion yhteydessä ASA III/IV -potilailla on käytettävä pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5–4 ng/ml, minkä jälkeen titrataan vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. tämän kohdan osio ”Anestesia sydänkirurgiassa”).

### Antotapa

Remifentanil Orion on tarkoitettu vain laskimoon, eikä sitä saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 4.3).

Jatkuva Remifentanil Orion -infuusio on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeavirtauksiseen i.v.-letkuun tai erilliseen i.v.-letkuun. Tämä infuusioletku on yhdistettävä suoraan laskimokanyyliin tai lähelle sitä ja esitäytettävä, jotta kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. kohta 6.6).

On huolehdittava siitä, etteivät infuusioletkut tukkeudu eivätkä irtoa, sekä siitä, että jäljelle jäänyt Remifentanil Orion -valmiste huuhdellaan huolellisesti pois letkuista käytön jälkeen (ks. kohta 4.4). Infuusioletkut/infuusiolaitteisto on irrotettava valmisteen annon jälkeen, jotta vältetään tahaton anto.

Remifentanil Orion voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfuusiona käyttämällä hyväksyttyä infuusiolaitetta, johon sisältyy Minton farmakokineettinen malli iän ja kehon rasvattoman massan (lean body mass, LBM) kovariaatteineen (Anesthesiology 1997; 86: 10–23).

### Laimennus:

Käyttökuntoon saatettu Remifentanil Orion voidaan laimentaa edelleen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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

Remifentanil Orion -tavoitepitoisuusinfuusion suositeltu laimennos on 20–50 mikrog/ml.

## 4.3 Vasta-aiheet

Koska Remifentanil Orion -valmisteesä on glysiiniä, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 5.3).

Remifentanil Orion on vasta-aiheinen potilailla, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentanylilanalogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Remifentanil Orion -valmistetta ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Remifentanil Orion -valmistetta saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on tarvittava laitteisto hengityksen ja verenkiertoelimistön toiminnan seuraamiseen ja tukemiseen. Valmistetta saavat antaa vain anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka osaavat tunnistaa voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja hoitaa niitä ja joilla on valmiudet hengityksen turvaamiseen ja elvytykseen. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avaaminen, avoinna pitäminen sekä hengityksen avustaminen koneellisesti. Mekaanisesti ventiloituja tehohoitopotilaita ei ole tutkittu riittämiin yli kolmea päivää, joten pitkäkestoisemman hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu. Mekaanisesti ventiloitujen tehohoitopotilaiden Remifentanil Orion -hoidon pituus ei saisi ylittää kolmea päivää.

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

Potilaat, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muihin luokkiin kuuluville opioideille, saattavat saada yliherkkyysoireita Remifentanil Orion -valmisteen annon seurauksena. Näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta ennen Remifentanil Orion -valmisteen antoa (ks. kohta 4.3).

##### Vaikutuksen nopea loppuminen / siirtyminen muuhun analgesiaan

Remifentanil Orion -valmisteen vaikutus loppuu hyvin nopeasti, minkä vuoksi opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä 5–10 minuutin kuluttua valmisteen annon lopettamisesta. Jos potilaalle tehdään kirurginen toimenpide, johon odotetaan liittyvän postoperatiivista kipua, analgeettien anto on aloitettava ennen Remifentanil Orion -valmisteen lopettamista. Toleranssin, hyperalgesian ja siihen liittyvien hemodynaamisten muutosten mahdollisuus on otettava huomioon, kun valmistetta käytetään tehohoidossa. Ennen kuin Remifentanil Orion -valmisteen anto lopetetaan, potilaille on annettava muita analgeetteja ja sedatiiveja riittävän ajoissa, jotta nämä lääkevalmisteet ehtivät saavuttaa hoitovaikutuksensa ja jotta voidaan välttää hyperalgesia ja samanaikaiset hemodynaamiset muutokset. Valmisteen/valmisteiden valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan. Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä muuhun analgesiaan, riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamariskiä nähden.

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

Remifentanil Orion -valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan tai kuolemaan. Näiden riskien vuoksi valmistetta saa määrätä samanaikaisesti tällaisten sedatiivisten lääkkeiden kanssa vain, jos kyseiselle potilaalle ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Jos Remifentanil Orion -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Onkin erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

##### Hoidon lopettaminen ja vieroitusoireyhtymä

Lyhyin aikavälein toistuva, pitkään jatkuva käyttö voi johtaa vieroitusoireyhtymän kehittymiseen hoidon lopettamisen jälkeen. Remifentaniilihoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu vieroitusoireita, kuten takykardiaa, hypertensiota ja agitaatiota erityisesti yli kolme päivää jatkuneen hoidon jälkeen. Näissä tapauksissa infuusion uudelleenaloittamisesta ja

asteittaisesta vähentämisestä on ollut hyötyä. Mekaanisesti ventiloitujen tehohoitopotilaiden Remifentanil Orion -hoidon pituus ei saisi ylittää kolmea päivää.

### Lihaskäykkyyden ehkäisy ja hoito

Suosittelulla annoksilla voi esiintyä lihaskäykkyyttä. Kuten käytettäessä muitakin opioideja, lihaskäykkyyden ilmaantuvuus riippuu annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi hitaat bolusinjektiot on annettava vähintään 30 sekunnin kestoisena.

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

### Hengityslaman ehkäisy ja hoito

Kuten käytettäessä kaikkia voimakkaita opioideja, perusteelliseen analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa. Sen vuoksi remifentaniilia saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on laitteet hengityslaman seuraamiseen ja hoitoon. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt tai joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Nämä potilaat saattavat olla hieman tavallista herkempiä remifentaniilin hengitystä lamaaville vaikutuksille. Jos hengitys lamaantuu, tila on hoidettava asianmukaisesti esimerkiksi hidastamalla infuusionopeutta 50 % tai keskeyttämällä infuusio väliaikaisesti. Muista fentanyylialoageista poiketen remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkäkestoisenkaan annon jälkeen. Sekoittavien tekijöiden vuoksi (esim. tahaton bolusannosten anto [ks. jäljempänä] ja samanaikainen pitkävaikutteisempien opioidien anto) hengityslamaa on kuitenkin raportoitu vielä 50 minuutin kuluessa infuusion lopettamisesta. Koska monet seikat voivat vaikuttaa postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävän spontaanisti, ennen kuin hänet siirretään pois heräämöstä.

### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaaristen vaikutusten riskiä, kuten hypotension ja bradykardian (jotka voivat joskus harvoin johtaa asystoleen/sydänpysähdykseen; ks. kohdat 4.5 ja 4.8) riskiä, voidaan pienentää hidastamalla Remifentanil Orion -infuusiota tai pienentämällä muiden samanaikaisesti käytettyjen anestesia-aineiden annosta tai käyttämällä i.v.-nesteitä, vasopressoreita tai antikolinergejä tilanteen mukaan.

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

### Tahaton lääkkeen anto

I.v.-letkun ja/tai i.v.-kanyylin kuolleeseen tilaan jäänyt Remifentanil Orion -valmiste voi riittää saamaan aikaan hengityslaman, apnean ja/tai lihaskäykkyyden, jos letku huuhdotaan i.v.-nesteellä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla Remifentanil Orion nopeavirtauksiseen i.v.-letkuun tai erilliseen i.v.-letkuun, joka poistetaan, kun valmisteen anto lopetetaan.

### Vastasyntyneet/imeväiset

Saatavilla on vain rajallisesti tietoa valmisteen käytöstä vastasyntyneillä ja alle 1-vuotiailla imeväisillä (ks. kohta 4.2 ”Vastasyntyneet/imeväiset [alle 1-vuotiaat]” ja kohta 5.1).

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

Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön. Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön riski on suurentunut, jos potilaalla on anamneesissa tai sukuanamneesissa (vanhemmillä tai sisaruksilla) päihteiden käyttöhäiriö (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), potilas tupakoi tai potilaalla on anamneesissa jokin muu mielenterveyden häiriö (esim. vaikea masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriö).

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

Plasman koliiniesteraasi ei metaboloi remifentaniilia; sen vuoksi sellaisilla lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloii, ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

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

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet: Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska valmisteilla on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annoksen on oltava pieni ja samanaikaisen käytön on oltava lyhytkestoista (ks. kohta 4.4). Opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidiyliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Remifentaniilin samanaikainen käyttö serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa voi suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän riskiä. MAO:n estäjien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta. Irreversiibelien MAO:n estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen remifentaniilin käyttämistä.

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

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Remifentaniil Orion -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvan riskin.

##### Imetys

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

##### Synnytys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remifentaniililla toteutetun anestesian jälkeen potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita. Lääkäri päättää, milloin näihin toimiin voi jälleen ryhtyä. Potilaan lähtiessä sairaalasta hänellä on hyvä olla saattaja. Alkoholin juomista on vältettävä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät remifentaniilin käytön yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat suoraan seurausta  $\mu$ -opioidiagonistifarmakologiasta. Nämä haittavaikutukset häviävät minuuttien kuluessa remifentaniilin annon lopettamisen tai antonopeuden hidastamisen jälkeen. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen:	Allergisia reaktioita (mukaan lukien anafylaksi) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Tuntematon:	Lääkeriippuvuus, vieroitusoireyhtymä
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	Luustolihasten jäykkyys
Harvinainen:	Sedaatio (yleisanestesiasta toipumisen aikana)
Tuntematon:	Kouristuskohtaukset
<b>Sydän</b>	
Yleinen:	Bradykardia
Harvinainen:	Asystolea/sydänpysähdystä, jota yleensä edeltää bradykardia, on raportoitu remifentaniilia samanaikaisesti muiden anestesia-aineiden kanssa saaneilla potilailla.
Tuntematon:	Eteis-kammiokatkos, rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleinen:	Hypotensio
Yleinen:	Postoperatiivinen hypertensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen:	Akuutti hengityslama, apnea, yskä
Melko harvinainen:	Hypoksia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinainen:	Ummetus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	Kutina
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen:	Postoperatiiviset vilunväristykset

Melko harvinainen:	Postoperatiiviset säröt
Tuntematon:	Lääketoleranssi

### Hoidon lopettaminen

Remifentaniilihoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on joissain harvinaisissa tapauksissa raportoitu vieroitusoireita, kuten takykardiaa, hypertensiota ja agitaatiota erityisesti yli kolme päivää jatkuneen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kuten kaikkia voimakkaita opioidianalgeetteja käytettäessä, remifentaniilin yliannostus todetaan ennakoitujen farmakologisten vasteiden pitkittymisenä. Koska Remifentanil Orion -valmisteen vaikutusaika on erittäin lyhyt, yliannostuksen haitalliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamisen jälkeiseen aikaan. Vaste lääkkeen annon lopettamiseen on nopea, ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostus tapahtuu tai sellaista epäillään, on toimittava seuraavasti: lopetetaan Remifentanil Orion -valmisteen antaminen, pidetään hengitystiet avoimina, aloitetaan koneellinen tai kontrolloitu ventilaatio käyttäen happea ja pidetään yllä riittävä kardiovaskulaaritoiminta. Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen helpottamiseksi voidaan tarvita hermo-lihasliitoksen toimintaa salpaavaa ainetta. Tarvittaessa hypotension hoitoon voidaan antaa i.v.-nesteitä ja vasopressoreita sekä muuta tukihoidoa.

Vaikean hengityslaman ja lihasjäykkyyden hoitoon voidaan antaa spesifisenä antidootina opioidiantagonistia, kuten naloksonia. Remifentanil Orion -valmisteen yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pitempään.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anestesia-aineet, opioidianestetit, ATC-koodi: N01AH06

### Vaikutusmekanismi

Remifentaniili on selektiivinen  $\mu$ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on hyvin lyhytkestoinen. Remifentaniilin  $\mu$ -opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisten aineiden antagonistilla, kuten naloksonilla.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

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

## Vastasyntyneet/imeväiset (alle 1-vuotiaat)

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

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

Kolmessa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa verrattiin lastenkirurgian remifentaniililaskimoanestesiaa (TIVA) inhalaatioanestesiaan. Tulokset on esitetty oheisessa taulukossa.

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

Alavatsakirurgiaa/virtsaelinkirurgiaa koskeneessa tutkimuksessa remifentaniili/propofolia verrattiin remifentaniili/sevofluraaniin. Tutkimuksessa hypotensiota esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/sevofluraaniryhmässä ja bradykardiaa esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/propofoliryhmässä. Korva-, nenä- ja kurkkukirurgiatutkimuksessa verrattiin remifentaniili/propofolia desfluraani/dityppioksidisiin. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevästi nopeampaa sydämensykettä potilailla, jotka saivat desfluraani/dityppioksidia verrattuna remifentaniili/propofolia saaneisiin potilaisiin ja lähtöarvoihin.



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Eliminaatio

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

### Imeytyminen

Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosalueella. Jokaisesta 0,1 mikrog/kg/min infuusionopeuden lisäyksestä veren remifentaniilipitoisuus suurenee 2,5 ng/ml. Noin 70 % remifentaniilista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Remifentaniili on esteraasilla metaboloituva opioidi. Se metaboloituu herkästi epäspesifisten veren ja kudosten esteraasien välityksellä. Remifentaniilin metaboliassa syntyy karboksyylihappometaboliitti, jonka teho koirilla on 1/4 600 remifentaniilin tehosta. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiivisuus liittyy kokonaan kanta-aineeseen. Tämän metaboliitin aktiivisuudella ei siksi ole kliinistä merkitystä. Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, remifentaniilin ensisijaisen metaboliitin 95-prosenttinen eliminaatio munuaisteitse kestää noin 7–10 tuntia. Remifentaniili ei ole plasman koliiniesteraasin substraatti.

### Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon

Rotilla ja kaniineilla tehdyt istukan läpäisevyyttä koskevat tutkimukset osoittivat, että poikaset altistuivat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehittyksensä aikana. Remifentaniilin liittyviä aineosia siirtyy imettävien rottien maitoon. Ihmisillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa remifentaniilipitoisuus sikiön veressä oli noin 50 % pitoisuudesta äidin veressä. Sikiön remifentaniilipitoisuuksien valtimo-laskimosuhde oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä.

### Anestesia sydänkirurgiassa

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminta ei vaikuta nopeaan palautumiseen remifentaniilipohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

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

Karboksyylihappometaboliitin puhdistuma vähenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Joillakin keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla karboksyylihappometaboliitin pitoisuus saattaa suurentua yli 250-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Saatavilla olevat kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kertyminen ei johda kliinisesti merkittäviin  $\mu$ -opioidivaikutuksiin edes silloin, kun näille potilaille annetaan remifentaniili-infuusioita jopa kolmen päivän ajan. Metaboliitin turvallisuudesta ja

farmakokineettisestä profiilista on riittämättömästi tietoa olosuhteissa, joissa remifentaniili-infuusioita olisi annettu yli kolmen päivän ajan.

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

Karboksylihappometaboliitista poistuu hemodialyysin aikana vähintään 30 %.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vaikea vajaatoiminta ei vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai jotka ovat maksansiirtoleikkauksen anhepaattisessa vaiheessa. Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, voivat olla jonkin verran alttiimpia remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on seurattava tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

#### Pediatriset potilaat

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

#### Iäkkäät

Remifentaniilin puhdistuma iäkkäillä (> 65-vuotiailla) on vähentynyt jonkin verran verrattuna nuoriin potilaisiin. Remifentaniilin farmakodynaaminen aktiivisuus lisääntyy iän myötä. Vanhemmilla potilailla remifentaniilin EC<sub>50</sub> delta-aaltojen muodostumiselle EEG:ssä on 50 % alhaisempi kuin nuorilla potilailla; sen vuoksi remifentaniilin aloitusannosta on iäkkäillä potilailla pienennettävä 50 %, minkä jälkeen annos titrataan huolellisesti potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Remifentaniili, kuten jotkin muutkin fentanyylianalgit, aiheutti aktiopotentiaalin keston pidentymisen koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä. Vaikutusta ei ollut pitoisuudella 0,1 mikromol (38 ng/ml). Vaikutukset todettiin pitoisuudella 1 mikromol (377 ng/ml), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevät pitoisuudella 10 mikromol (3 770 ng/ml). Nämä pitoisuudet ovat 12- ja 119-kertaiset suurimpiin todennäköisiin vapaisiin pitoisuuksiin nähden (tai 3- ja 36-kertaiset suurimpiin todennäköisiin pitoisuuksiin nähden kokoveressä) käytettäessä suurinta suositeltua hoitoannosta.

#### Akuutti toksisuus

Hiirillä, rotilla ja koirilla, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, havaittiin odotetusti merkkejä  $\mu$ -opioidimyrkytyksestä suurten yksittäisten laskimoon annettujen remifentaniilibolusannosten annon jälkeen. Näissä tutkimuksissa herkin laji, urosrotta, säilyi hengissä annoksella 5 mg/kg. Koirien aivoissa havaitut hypoksian aikaansaamat mikroverenvuodot hävisivät 14 vuorokauden kuluessa lääkkeen annosta.

#### Toistuvaisannosten toksisuus

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusannoksina, niille aiheutui hengityslamaa kaikissa annosryhmissä. Lisäksi koirilla esiintyi ohimeneviä mikroaivoverenvuotoja. Tämän jälkeisissä tutkimuksissa todettiin, että mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömillä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen

mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan vaikeaa hengityslamaa.

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

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

### Lisääntymistoksisuustutkimukset

Remifentaniili heikensi urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin injektiona päivittäin vähintään 70 vuorokauden ajan (annoksesta riippumatta). Naarasrottien hedelmällisyyteen remifentaniili ei vaikuttanut. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla. Remifentaniilin anto rotille koko tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen ajan ei vaikuttanut merkittävästi F<sub>1</sub>-sukupolven elonjääntiin, kehitykseen eikä lisääntymistuloksiin.

### Genotoksisuus

Remifentaniili ei ollut genotoksinen lukuisissa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksissa, paitsi *in vitro* hiiren lymfooma TK -määrityksessä, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatiojärjestelmä. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaille genotoksista riskiä.

### Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glysiini  
Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Remifentaniil Orion -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon ja laimentaa vain suositeltuihin infuusioliuoksiin (ks. kohta 6.6).

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

Remifentaniil Orion -valmistetta ei saa sekoittaa propofolin kanssa samaan infuusiopussiin ennen antoa.

Remifentaniil Orion -valmisteen antoa saman i.v.-letkun kautta veren, seerumin tai plasman kanssa ei suositella, sillä verituotteissa olevat epäspesifit esteraasit saattavat aiheuttaa remifentaniilin hydrolysoitumisen inaktiiviseksi metaboliitkseen.

Remifentaniil Orion -valmistetta ei saa antaa edeltävästi sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Injektiopullot:

1 mg injektiopullot: 18 kk

2 mg injektiopullot: 2 vuotta

5 mg injektiopullot: 3 vuotta

#### Välikonsentraattiliuos

Käyttökuntoon saatetun välikonsentraattiliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### Laimennettu liuos

Kaikki laimennetut Remifentanil Orion -injektio/infuusio-liuokset on käytettävä välittömästi. Käyttämätön laimennettu liuos on hävitettävä.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Remifentanil Orion on saatavilla kirkkaissa, lasi-injektiopulloissa, joissa on klorobutyylikumikorkki ja alumiininen suojakorkki:

1 mg kylmäkuivattua jauhetta 2 ml:n injektiopullossa; kotelossa 5 injektiopulloa

2 mg kylmäkuivattua jauhetta 2 ml:n injektiopullossa; kotelossa 5 injektiopulloa

5 mg kylmäkuivattua jauhetta 10 ml:n injektiopullossa; kotelossa 5 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Remifentanil Orion valmistetaan laskimoon antoa varten lisäämällä joukkoon laimenninta tarpeen mukaan joko 1 ml, 2 ml tai 5 ml. Käyttövalmiin liuoksen remifentaniilipitoisuus on 1 mg/ml. Käyttövalmis liuos on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole hiukkasia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen on silmämääräisesti varmistettava (mikäli säiliö sen mahdollistaa), ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia eikä säiliö ole vaurioitunut. Jos poikkeamia havaitaan, liuos on hävitettävä. Käyttövalmis valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Remifentanil Orion -valmistetta ei saa antaa manuaalisesti ohjattuna infuusiona, ennen kuin se laimennetaan edelleen pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (aikuisille suositeltava laimennos on 50 mikrog/ml ja 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatrialle potilaille 20–25 mikrog/ml).

Remifentanil Orion -valmistetta ei saa antaa tavoitepitoisuusinfuusiona, ennen kuin se laimennetaan edelleen (suositeltu laimennos tavoitepitoisuusinfuusiota varten on 20–25 mikrog/ml).

Laimennos riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan oletetuista tarpeista.

Laimentamiseen on käytettävä jotain seuraavista infuusionesteistä:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

5 % glukoosi-injektioneste

5 % glukoosi-injektioneste + 0,9 % NaCl-injektioneste

0,9 % NaCl-injektioneste

0,45 % NaCl-injektioneste

Laimentamisen jälkeen on varmistettava silmämääräisesti, että valmiste on kirkasta ja väritöntä, ettei siinä ole hiukkasia ja että säiliö on ehjä. Jos poikkeamia havaitaan, liuos on hävitettävä.

Remifentanil Orion -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien i.v.-nesteiden kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan:

Ringerin laktaatti-injektioneste

Ringerin laktaatti-injektioneste + 5 % glukoosi-injektioneste

Injektionesteisiin käytettävä vesi ei sovellu laimennusaineeksi, jollei siihen yhdistetä jotakin muuta ainetta, jolloin liuksesta tulee isotoninen. Tämän vuoksi injektionesteisiin käytettävää vettä saa käyttää laimennusaineena vain, jos isotonisuus voidaan taata, ts. sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan, jossa on jotakin toista laimenninta. Tällä varmistetaan lopullisen infuusion isotonisuus.

Remifentanil Orion -valmiste on yhteensopiva profopolin kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan. Taulukoissa 6–11 esitetään Remifentanil Orion -valmisteen ohjeelliset infuusionopeudet manuaalisesti ohjattua infuusiota varten.

Taulukko 6. Remifentanil Orion -valmisteen infuusionopeudet (ml/kg/h)

Lääkkeenantonopeus (µg/kg/min)	Infuusionopeus (ml/kg/h) liuoksen pitoisuuden ollessa			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	Ei suositella
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18

1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Taulukko 7. Remifentanil Orion -valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 20 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 8. Remifentanil Orion -valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 25 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 9. Remifentanil Orion -valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 50 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 10. Remifentanil Orion -valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 250 mikrog/ml liuosta

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

Taulukossa 11 esitetään remifentaniilipitoisuudet veressä käytettäessä tavoitepitoisuusmenetelmää erilaisilla manuaalisesti ohjatuilla infuusionopeuksilla vakaassa tilassa.

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

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



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

1 mg: 40998  
2 mg: 40999  
5 mg: 41000

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.7.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Remifentanyl Orion 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Remifentanyl Orion 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Remifentanyl Orion 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Remifentanyl Orion 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller remifentanylhydroklorid motsvarande 1 mg remifentanyl.

Remifentanyl Orion 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller remifentanylhydroklorid motsvarande 2 mg remifentanyl.

Remifentanyl Orion 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning  
En injektionsflaska innehåller remifentanylhydroklorid motsvarande 5 mg remifentanyl.

Efter beredning innehåller lösningen 1 mg/ml, om den bereds enligt rekommendation (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).  
Vitt till benvitt, frystorkat pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Remifentanyl Orion är avsett som ett smärtstillande läkemedel för användning under induktion och/eller underhåll av generell anestesi.

Remifentanyl Orion är avsett för att ge smärtlindring till mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter som är 18 år och äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Remifentanyl Orion ska administreras endast i förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig och av personal som är väl förtrogen med användningen av anestesiläkemedel och med identifiering och behandling av förväntade biverkningar av potenta opioider inkluderat hjärt-lungräddning. Sådan utbildning måste inkludera att skapa och upprätthålla fria luftvägar och assisterad ventilation.

#### Generell anestesi

Administreringen av Remifentanyl Orion ska anpassas individuellt baserat på patientsvar.

#### Vuxna

#### Administrering med manuellt kontrollerad infusion

Tabell 1 sammanfattar startinjektions-/infusionshastigheterna och dosintervallet:

Tabell 1. Doseringsanvisningar för vuxna

INDIKATION	BOLUSINJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Intervall
Induktion av anestesi	1 (ges under minst 30 sekunder)	0,5 till 1	–
Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter			
• Lustgas (66 %)	0,5 till 1	0,4	0,1 till 2
• Isofluran (startdos 0,5 MAC)	0,5 till 1	0,25	0,05 till 2
• Propofol (startdos 100 mikrogram/kg/min)	0,5 till 1	0,25	0,05 till 2

När Remifentanil Orion ges som långsam bolusinjektion ska den administreras under minst 30 sekunder.

Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden av sömnmedel som krävs för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt ovan nämnda rekommendationer, för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter såsom hypotoni och bradykardi (se avsnittet ”Samtidig medicinering”).

Det finns inga tillgängliga data om doseringsrekommendationer vid samtidig användning av remifentanil med andra sömnläkemedel än de som anges i Tabell 1.

Induktion av anestesi: Remifentanil Orion ska administreras tillsammans med en standarddos av sömnmedel, så som propofol, tiopental eller isofluran för induktion av anestesi. Administrering av remifentanil efter sömnmedlet minskar risken för muskelstelhet. Remifentanil Orion kan ges med en infusionshastighet på 0,5 till 1 mikrogram/kg/min med eller utan en initial långsam bolusinjektion på 1 mikrogram/kg administrerad under minst 30 sekunder. Om endotrakeal intubation förväntas utföras tidigast 8 till 10 minuter efter påbörjad infusion av Remifentanil Orion är en bolusinjektion inte nödvändig.

Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten för Remifentanil Orion sänkas i enlighet med vald anestesiregim som anges i tabell 1. På grund av den snabbt insättande effekten och korta effektdurationen av Remifentanil Orion kan administreringshastigheten under anestesi titreras med en stegvis ökning om 25 % till 100 % eller med en stegvis sänkning om 25 % till 50 %, med 2–5 minuters mellanrum för att uppnå önskad  $\mu$ -opioideffekt. Vid alltför ytlig anestesi kan kompletterande långsamma bolusinjektioner ges med 2 till 5 minuters mellanrum.

Anestesi hos sövda patienter med spontanandning och med en säkrad luftväg (t.ex. anestesi med larynxmask): Hos sövda patienter med bibehållen spontanandning med en säkrad luftväg är det sannolikt att andningsdepression uppstår. Särskild uppmärksamhet krävs för att justera dosen enligt patientens behov och assisterad ventilation kan krävas. Rekommenderad initial infusionshastighet vid

tilläggsanalgesi hos sövda patienter med spontanandning är 0,04 mikrogram/kg/min med titrering till önskad effekt. Infusionshastigheter från 0,025 till 0,1 mikrogram/kg/min har studerats.

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

Remifentanil Orion ska inte användas som smärtstillande läkemedel vid behandlingar där patienter förblir vid medvetande eller inte får stöd att upprätthålla fri luftväg under ingreppet.

Samtidig medicinering: Remifentanil minskar de doser eller antal doser av inhalationsanestetika, sömnmedel och bensodiazepiner som krävs för anestesi (se avsnitt 4.5).

Doser av följande läkemedel som används vid anestesi: isofluran, tiopental, propofol, midazolam och temazepam, har minskats med upp till 75 % när de används samtidigt med remifentanil.

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden: På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion kommer ingen kvarvarande opioid effekt att finnas inom 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. För de patienter som genomgår kirurgiska ingrepp för vilka postoperativ smärta förväntas, ska smärtstillande läkemedel administreras innan behandlingen av Remifentanil Orion avbryts. Tillräckligt med tid måste avsättas för att uppnå maximal effekt av det långverkande smärtstillande läkemedlet. Valet av smärtstillande läkemedel bör vara lämpligt med hänsyn till typen av kirurgiskt ingrepp och grad av postoperativ vård.

Om det mer långverkande smärtstillande läkemedlet inte har uppnått ändamålsenlig effekt före operationens slut, kan det vara nödvändigt att fortsätta att administrera Remifentanil Orion för att upprätthålla smärtlindring under den omedelbara postoperativa perioden tills den mer långverkande smärtlindringen har nått sin maximala effekt.

Riktlinjer för användning av mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter finns i avsnittet Användning vid intensivvård.

Hos patienter med bibehållen spontanandning bör infusionshastigheten av Remifentanil Orion initialt sänkas till 0,1 mikrogram/kg/min. Infusionshastigheten kan sedan ökas eller minskas med högst 0,025 mikrogram/kg/min var 5:e minut för att balansera patientens grad av smärtlindring och andningsfrekvens. Remifentanil Orion ska endast administreras i förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner finns tillgänglig under noggrann övervakning av personal som är väl förtrogen med identifiering och behandling av potenta opioiders respiratoriska effekter.

Användning av bolusinjektioner med Remifentanil Orion för att behandla smärta under den postoperativa perioden rekommenderas inte för patienter med bibehållen spontanandning.

#### Administrering med hjälp av målstyrd infusion, "Target-controlled infusion" (TCI)

Induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade patienter: Målstyrd infusion (TCI) av Remifentanil Orion ska användas tillsammans med ett sömnmedel som administreras intravenöst eller via inhalation under induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se Tabell 1 och avsnittet Generell anestesi). Tillsammans med dessa läkemedel kan tillräcklig smärtlindring för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil i blodet på mellan 3 och 8 nanogram/ml. Remifentanil ska titreras efter patientens individuella svar. För speciellt smärtsamma operativa ingrepp kan målkoncentrationer i blodet upp till 15 nanogram/ml krävas.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden sömnmedel som krävs för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter såsom hypotension och bradykardi (se Tabell 1 och avsnittet Samtidig medicinering).

Information om de blodkoncentrationer av remifentanil som uppnåts vid manuellt kontrollerad infusion se avsnitt 6.6, Tabell 11.

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administration av Remifentanil Orion med hjälp av TCI för anestesi med spontanandning.

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden: Vid operationens slut, när TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen reduceras, kommer spontanandningen sannolikt att återupptas vid beräknade remifentanilkoncentrationer på 1 till 2 nanogram/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med mer långverkande analgetika påbörjas innan operationen avslutas (se detta avsnitt Administrering med manuellt kontrollerad infusion - Riktlinjer för utsättande).

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administration av Remifentanil Orion via TCI för postoperativ smärtlindring.

#### *Pediatrika patienter (1 till 12 års ålder)*

Samtidig administrering av remifentanil och annat intravenöst anestesiläkemedel för induktion av anestesi har inte studerats i detalj och rekommenderas därför inte.

Remifentanil Orion med hjälp av TCI har inte studerats på pediatrika patienter och därför rekommenderas inte administration av Remifentanil Orion med hjälp av TCI till dessa patienter. Följande doser av remifentanil rekommenderas för underhåll av anestesi:

Tabell 2. Doseringsriktlinjer för pediatrika patienter (1 till 12 års ålder)

SAMTIDIGT ANESTESILÄKEMEDEL*	BOLUS INJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Vanlig underhållshastighet
Halotan (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 till 1,3
Sevofluran (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 till 0,9
Isofluran (startdos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 till 0,9

\* administreras tillsammans med lustgas/syrgas i förhållandet 2:1

När Remifentanil Orion ges som bolusdos ska injektionen ges under minst 30 sekunder. Operationen ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att infusionen med Remifentanil Orion har startats, om inte en bolusdos getts samtidigt. När enbart lustgas (70 %) används samtidigt med Remifentanil Orion ska infusionshastigheten för underhåll av anestesi vara mellan 0,4 och 3 mikrogram/kg/min och även om specifika studier saknas tyder studieresultat för vuxna på att 0,4 mikrogram/kg/min är en lämplig starthastighet. Barnpatienter ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring som krävs för operationen uppnås.

Samtidig medicinering: Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden av sömnläkemedel som krävs för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran, halotan och sevofluran administreras som rekommenderat ovan, för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter såsom hypotension och bradykardi. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra sömmedel än de som anges i tabellen (se avsnittet Vuxna – samtidig medicinering).

Riktlinjer för omhändertagandet av patienten under den omedelbara postoperativa perioden:

Inläggande av alternativ smärtlindring före utsättning av Remifentanil Orion: På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion finns ingen kvarvarande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförelse. Patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska administreras smärtstillande läkemedel före utsättning av Remifentanil Orion. Tillräcklig tid måste avsättas för att uppnå den terapeutiska effekten av det mer långverkande smärtstillande läkemedlet. Valet av smärtstillande läkemedel, dos och tidpunkt för administrering bör planeras i förväg och anpassas individuellt med hänsyn till typ av kirurgiskt ingrepp och den förväntade graden av postoperativa vård (se avsnitt 4.4).

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

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil hos nyfödda och spädbarn (under 1 års ålder; se avsnitt 5.1). Den farmakokinetiska profilen för remifentanil hos nyfödda och spädbarn (under 1 års ålder) är jämförbar med den som ses hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se avsnitt 5.2). Eftersom tillräckliga kliniska data saknas, rekommenderas dock inte administrering av Remifentanil Orion till denna åldersgrupp.

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

#### Anestesi vid hjärtkirurgi

##### *Administrering via manuellt kontrollerad infusion*

Tabell 3. Doseringsriktlinjer för anestesi vid hjärtkirurgi

INDIKATION	BOLUS INJEKTION (mikrogram/kg)	KONTINUERLIG INFUSION (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Vanlig infusionshastighet
Intubation	Rekommenderas ej	1	–
Underhåll av anestesi Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5 till 1	1	0,003 till 4
Propofol (startdos 50 mikrogram/kg/min)	0,5 till 1	1	0,01 till 4,3
Fortsatt smärtlindring efter operationen före extubation	Rekommenderas ej	1	0 till 1

Induktion av anestesi: Efter administrering av sömnmedlet för att uppnå medvetslöshet ska Remifentanil Orion administreras med en initial infusionshastighet på 1 mikrogram/kg/min. Användning av Remifentanil Orion bolusinjektioner rekommenderas inte vid induktion på patienter som genomgår hjärtkirurgi. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad infusion.

Underhåll av anestesi: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten för Remifentanil Orion justeras efter patientens behov. Vid behov kan kompletterande långsamma bolusdoser även ges.

Hjärtpatienter med hög risk, såsom patienter med dålig kammarfunktion eller patienter som genomgår hjärtklaffkirurgi, ska en bolusdos vara maximalt 0,5 mikrogram/kg. Dessa doseringsrekommendationer gäller även vid hypoterm kardiopulmonell bypass (se avsnitt 5.2 – Anestesi vid hjärtkirurgi).

Samtidig medicinering: Vid de ovan rekommenderade doserna reducerar remifentanil signifikant mängden sömnmedel som krävs för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med rekommenderade doser ovan, för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter såsom hypotension och bradykardi. Data saknas för doseringsrekommendationer för samtidig användning av remifentanil tillsammans med andra sömnmedel än de som anges i tabellen (se avsnittet Vuxna – Samtidig medicinering).

### Riktlinjer för postoperativ vård

Fortsatt administrering av Remifentanil Orion under den postoperativa perioden för att uppnå smärtlindring före extubering: Det rekommenderas att infusionen av Remifentanil Orion fortsätter på den slutliga intraoperativa hastigheten under förflyttningen av patienterna till den postoperativa avdelningen. Vid ankomsten till avdelningen bör patientens nivå av smärtlindring och sederingsnoggrant övervakas, och infusionshastigheten för Remifentanil Orion anpassas efter patientens individuella behov (se avsnittet Användning vid intensivvård för ytterligare information om behandling av intensivvårdspatienter).

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättandet av Remifentanil Orion: På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion kommer ingen kvarvarande opioid effekt finnas inom 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Innan Remifentanil Orion sätts ut ska alternativa smärtstillande och sederande medel ges till patienten i tillräcklig god tid för att uppnå de terapeutiska effekterna av dessa läkemedel. Det rekommenderas därför att valet av smärtstillande läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras i förväg innan patienten tas ur respiratorn.

Riktlinjer för utsättande av Remifentanil Orion: På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion har fall av högt blodtryck, skakningar och värk rapporterats hos hjärtpatienter omedelbart efter att Remifentanil Orion satts ut (se avsnitt 4.8). För att minimera risken för dessa symtom måste adekvat alternativ smärtlindring (enligt beskrivet ovan) sättas in innan Remifentanil Orion-infusionen avslutas. Infusionshastigheten ska trappas ned med 25 % åt gången med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad.

Vid avveckling av andningsstödet ska infusionen med Remifentanil Orion inte ökas utan endast nedtrappning ska ske, med tillägg av alternativa analgetika vid behov. Vid hemodynamiska förändringar såsom högt blodtryck och takykardi rekommenderas behandling med lämpliga alternativa läkemedel.

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

### *Administrering med hjälp av målstyrd infusion, ”Target-controlled infusion” (TCI)*

Induktion och underhåll av anestesi: Remifentanil Orion TCI ska användas tillsammans med ett intravenöst eller inhalerat sömnmedel under induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se Tabell 3). I kombination med dessa preparat krävs vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmänkirurgiska ingrepp, för att uppnå adekvat smärtlindring vid hjärtkirurgi. Blodkoncentrationer upp till 20 nanogram/ml har använts i kliniska studier när remifentanil titrerats efter individuell patientrespons. Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av sömnmedel för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt rekommendationerna ovan för att undvika förstärkta hemodynamiska effekter såsom hypotoni och bradykardi (se Tabell 3 och avsnittet Samtidig medicinering).

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

Riktlinjer för utsättande/fortsättande under den omedelbara postoperativa perioden: Vid operationens slut, när TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen minskas, återkommer sannolikt spontanandningen vid beräknade remifentanilkoncentrationer på 1 till 2 nanogram/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med mer långverkande analgetika upprättas före operationens avslut (se avsnittet Administrering via manuellt kontrollerad infusion – Riktlinjer för utsättande).

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

#### *Pediatrik population (1 till 12 års ålder)*

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

#### Användning vid intensivvård

##### *Vuxna*

Remifentanil Orion kan användas för att ge smärtlindring vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter. Lugnande läkemedel bör ges som tillägg vid behov.

Säkerhet och effekt från välkontrollerade kliniska studier av remifentanil på mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter har etablerats för behandling i upp till tre dagar (se avsnittet Intensivvård av patienter med nedsatt njurfunktion och avsnitt 4.4 och 5.2). Då det endast finns sporadiska rapporter om behandling efter tre dagar kan bevis på säkerhet och effekt för längre behandling inte anses vara fastställda. Därför rekommenderas inte användning av Remifentanil Orion för behandlingar som varar längre än tre dagar.

Administrering av remifentanil via TCI har inte studerats hos intensivvårdspatienter och därför rekommenderas inte administration av Remifentanil Orion via TCI för dessa patienter.

Åt vuxna rekommenderas initialt en infusionshastighet av Remifentanil Orion på 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) till 0,15 mikrogram/kg/min (9 mikrogram/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom en ökning med 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/timme) för att uppnå önskad grad av smärtlindring. Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosökning. Patienten bör utvärderas regelbundet och infusionshastigheten för Remifentanil Orion justeras därefter. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrogram/kg/min (12 mikrogram/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering krävs, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativt läkemedel påbörjas (se nedan). Dosen av sederande läkemedel ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om ytterligare smärtlindring krävs kan infusionshastigheten för Remifentanil Orion ökas med 0,025 mikrogram/kg/min (1,5 mikrogram/kg/timme).

Tabell 4 sammanfattar initial infusionshastighet och det typiska dosintervallet som krävs för smärtlindring hos den individuella patienten.

Tabell 4. Doseringsriktlinjer för användning av Remifentanil Orion i intensivvården

KONTINUERLIG INFUSION mikrogram/kg/min (mikrogram/kg/timme)	
Starthastighet	Intervall



0,1 (6) till 0,15 (9)	0,006 (0,38) till 0,74 (44,6)
-----------------------	-------------------------------

Bolusdoser med Remifentanil Orion rekommenderas inte vid intensivvård.

Användningen av Remifentanil Orion sänker doseringsbehovet för ett samtidigt administrerat sedativt läkemedel. Vanliga startdoser för sedativa läkemedel, vid behov, är angivna i Tabell 5:

Tabell 5. Rekommenderad startdos för sedativa läkemedel, vid behov:

Sedativt läkemedel	Bolus (mg/kg)	Infusion (mg/kg/timme)
Propofol	Upp till 0,5	0,5
Midazolam	Upp till 0,03	0,03

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

Ytterligare smärtlindring för ventilerade patienter som genomgår smärtsamma behandlingsåtgärder: En ökning av infusionshastigheten av Remifentanil Orion kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring till ventilerade patienter som genomgår retande och/eller smärtsamma procedurer såsom endotrakeal sugning, såromläggning och fysioterapi. Det rekommenderas att bibehålla en infusionshastighet av remifentanil på minst 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) under minst 5 minuter innan den retande proceduren påbörjas. Ytterligare dosjusteringar kan göras varannan till var femte minut genom en höjning med 25 % till 50 % i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrogram/kg/min (15 mikrogram/kg/timme) till maximalt 0,74 mikrogram/kg/min (44 mikrogram/kg/timme) har administrerats för att ge ökad smärtlindring i samband med retande procedurer.

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättning av Remifentanil Orion: På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion finns ingen kvarvarande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel, oavsett infusionstidens längd. Möjligheten för toleransutveckling och hyperalgesi efter behandling med Remifentanil Orion bör beaktas. Innan Remifentanil Orion sätts ut ska patienterna därför ges alternativa smärtstillande och sederande läkemedel för att förhindra hyperalgesi och associerade hemodynamiska förändringar. Dessa läkemedel ska ges i tillräcklig god tid före utsättandet av remifentanil så att de terapeutiska effekterna av dessa läkemedel hinner uppnås. Alternativen för smärtstillande läkemedel inkluderar långverkande orala, intravenösa eller lokalverkande smärtstillande läkemedel, som kontrolleras av sjuksköterskan eller patienten. Dessa metoder bör alltid titreras efter patientens individuella behov när infusionen med Remifentanil Orion reduceras. Det rekommenderas att valet av analgetika, dosen och tidpunkten för administrering av dessa läkemedel planeras i förväg före utsättandet av Remifentanil Orion.

Långvarig administration av  $\mu$ -opioida agonister kan öka toleransutvecklingen.

Riktlinjer för extubering och utsättande av Remifentanil Orion: För att säkerställa ett smidigt utsättande av behandlingen med Remifentanil Orion rekommenderas att infusionshastigheten för Remifentanil Orion stegvis minskas till 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogram/kg/timme) under upp till 1 timme före extubering.

Efter extubering ska infusionshastigheten minskas stegvis med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Under tiden som respiratorn avlägsnas ska infusionen med Remifentanil Orion ej ökas utan endast trappas ner, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

Vid avslutad behandling ska infartskanylen alltid genomspolas, alternativt avlägsnas, för att undvika oavsiktlig administrering av Remifentanil Orion.

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

#### *Pediatrika intensivvårdspatienter*

Det finns inga tillgängliga data om användning hos pediatrika patienter.

#### *Intensivvård av patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### Särskilda patientpopulationer

##### *Äldre (över 65 års ålder)*

Generell anestesi: Den initiala startdosen av remifentanil som administreras till patienter över 65 år ska vara hälften av den rekommenderade dosen för vuxna och ska sedan titreras efter patientens individuella behov. En ökad känslighet för remifentanils farmakologiska effekter har observerats hos denna åldersgrupp. Denna dosjustering avser alla faser av anestesi inklusive induktion, underhåll och omedelbar postoperativ smärtlindring.

Vid administrering med hjälp av TCI hos äldre patienter bör den initiala målkoncentrationen vara 1,5 till 4 nanogram/ml med efterföljande titrering till avsedd effekt. Detta på grund av den ökade känsligheten för remifentanil hos äldre patienter.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se avsnittet Anestesi vid hjärtkirurgi).

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

##### *Överviktiga patienter*

Vid manuellt kontrollerad infusion till överviktiga patienter bör dosen av Remifentanil Orion minskas och baseras på idealvikten, eftersom clearance och distributionsvolymen av remifentanil är bättre korrelerad till idealvikten än den verkliga vikten.

Vid beräkning av "Lean Body Mass" (LBM) enligt Mintomodellen blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med "Body Mass Index" (BMI) större än 35 kg/m<sup>2</sup> och hos män med BMI större än 40 kg/m<sup>2</sup>. Vid administrering via TCI ska remifentanil titreras noggrant efter patientens individuella behov för att undvika underdosering till dessa patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Enligt resultat från hittills utförda studier på patienter med nedsatt njurfunktion, förefaller det inte behövas någon dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion, ej heller vid intensivvård. Clearance för karboxylsyrametaboliten är emellertid reducerad hos dessa patienter.

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

## Neurokirurgi

Begränsad klinisk erfarenhet tyder på att inga särskilda doseringsrekommendationer krävs hos patienter som genomgår neurokirurgiska ingrepp.

### ASA III / IV-patienter

Generell anestesi: Eftersom de hemodynamiska effekterna av potenta opioider förväntas vara mer uttalade hos patienter med ASA III/IV, ska försiktighet iakttas vid administrering av Remifentanil Orion till denna patientgrupp. Således rekommenderas en minskning av den initiala dosen och efterföljande titring till avsedd effekt. Det finns otillräckligt med data för att kunna göra dosrekommendationer för pediatrika patienter.

Vid administrering via TCI ska man börja med en lägre målkoncentration på 1,5 till 4 nanogram/ml hos ASA III- eller IV-patienter följt av titring till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej. (se avsnittet Anestesi vid hjärtkirurgi).

### Administreringssätt

Remifentanil Orion är endast avsett för intravenös användning och får inte administreras som en epidural eller intratekal injektion (se avsnitt 4.3).

Kontinuerlig infusion av Remifentanil Orion måste administreras via en kalibrerad infusionsanordning kopplad till en intravenös slang avsedd för snabbt flöde eller en separat intravenös slang. Infusionsslangen bör anslutas vid eller nära venkanylen och förfyllas (primas) för att minimera eventuell dödvolymer (se avsnitt 6.6).

Var noga med att undvika stopp i eller frångkoppling av infusionsslangarna samt att spola infusionsslangarna för att få bort återstående Remifentanil Orion efter användning (se avsnitt 4.4). IV-slangar/infusionssystem bör avlägsnas efter att användningen upphört för att undvika oavsiktlig administrering.

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

### Utspädning:

Efter beredning kan Remifentanil Orion spädas ytterligare. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

För manuellt kontrollerad infusion kan Remifentanil Orion spädas till koncentrationer på 20 till 250 mikrogram/ml (50 mikrogram/ml är den rekommenderade spädningen för vuxna och 20 till 25 mikrogram/ml för pediatrika patienter i åldern 1 år och äldre).

Vid användning med TCI rekommenderas att Remifentanil Orion späds till 20 till 50 mikrogram/ml.

## 4.3 Kontraindikationer

Eftersom Remifentanil Orion innehåller glycin är epidural och intratekal användning kontraindicerat (se avsnitt 5.3).

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra fentanylanaloger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Remifentanil Orion är kontraindicerat som enda anestesiläkemedel vid induktion av anestesi.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Remifentanil Orion ska endast administreras på avdelningar som är fullt utrustade för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion. Personalen ska ha särskild utbildning i användning av anestesiläkemedel och hur förväntade biverkningar av potenta opioider känns igen och behandlas, inklusive hjärt-lungräddning. I utbildningen måste också ingå hur fria luftvägar och assisterad andning upprättas och upprätthålls. Eftersom mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter inte har studerats tillräckligt efter tre dagar har inga bevis för säkerhet och effekt för längre behandling fastställts. Användning av Remifentanil Orion till mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter rekommenderas inte för behandlingar som varar mer än tre dagar.

Remifentanil ska inte användas som smärtstillande läkemedel vid ingrepp där patienter förblir vid medvetande eller inte får stöd i att upprätthålla fri luftväg under ingreppet.

Patienter med känd överkänslighet för opioider av en annan klass kan uppvisa en överkänslighetsreaktion efter administration av Remifentanil Orion. Försiktighet ska iakttas vid användning av Remifentanil Orion till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

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

På grund av den mycket snabbt avtagande effekten av Remifentanil Orion finns ingen kvardröjande opioideffekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel av Remifentanil Orion. För de patienter som genomgår kirurgiska ingrepp för vilka postoperativ smärta förväntas, ska smärtstillande läkemedel administreras innan utsättning av remifentanil. Vid användning på intensivvårdsavdelningar måste risken för toleransutveckling, hyperalgesi och tillhörande hemodynamiska effekter beaktas. Innan behandlingen med Remifentanil Orion avbryts måste patienter ges alternativa smärtstillande och lugnande läkemedel i tillräckligt god tid i förväg för att de terapeutiska effekterna av dessa läkemedel ska hinna uppnås och för att förhindra hyperalgesi och samtidiga hemodynamiska förändringar. Valet av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och anpassas individuellt med hänsyn till både det kirurgiska ingreppet och graden av postoperativ vård. När andra opioider administreras som en del av övergångsregimen till alternativ smärtlindring, måste nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

##### Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Remifentanil Orion och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sederande läkemedel reserveras till patienter för vilka det inte finns några andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Remifentanil Orion samtidigt som sederande läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Dessa patienter ska följas upp noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Av denna anledning rekommenderas det starkt att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksam på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

##### Utsättande av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad administrering med korta intervall under långa perioder kan resultera i utveckling av abstinenssyndrom efter avslutad behandling. Symptom efter utsättande av remifentanil inklusive takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats i ett fåtal fall efter abrupt utsättning, särskilt efter långvarig administrering i mer än tre dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig. Användning av Remifentanil Orion hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

### Muskelrigiditet - prevention och hantering

Vid rekommenderade doser kan muskelrigiditet uppstå. I likhet med andra opioider är incidensen av muskelrigiditet relaterad till dosen och administreringshastigheten. Bolusinjektioner ska därför administreras under minst 30 sekunder.

Muskelrigiditet som framkallats av remifentanil ska behandlas med hänsyn till patientens kliniska tillstånd med lämpliga stödjande åtgärder. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under induktion av anestesiska behandlas genom administrering av ett neuromuskulärt blockerande läkemedel och/eller tillägg av sömmedel. Muskelrigiditet som förekommer under användning av remifentanil som smärtstillande medel kan behandlas genom att avbryta eller minska administreringshastigheten för remifentanil. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en opioidantagonist ges, som emellertid kan upphäva eller försvaga den smärtstillande effekten av remifentanil.

### Andningsdepression - prevention och hantering

Djup analgesi medför, som alla potenta opioider, påtaglig andningsdepression. Därför ska remifentanil endast användas i utrymmen där resurser för övervakning och behandling av respiratorisk depression finns tillgängliga. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt lungfunktion och med gravt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter kan vara något mer känsliga för de andningsdepressiva effekterna av remifentanil. Uppkomsten av andningsdepression ska hanteras på lämpligt sätt, inklusive minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % eller genom tillfälligt avbrott av infusionen. Till skillnad från andra fentanylanaloger har remifentanil inte visat sig orsaka återkommande andningsdepression, inte ens efter långvarig administrering. I samband med oväntade händelser (t.ex. oavsiktlig administrering av bolusdoser (se avsnitt nedan) och samtidig administrering av långverkande opioider) har andningsdepression som inträffat upp till 50 minuter efter avslutad infusion rapporterats. Eftersom många faktorer kan påverka återhämtning efter operation är det viktigt att säkerställa att full medvetandegrad och adekvat spontanandning uppnås innan patienten lämnar uppvakningsavdelningen.

### Kardiovaskulära effekter

Risken för kardiovaskulära effekter såsom hypotension och bradykardi, som i sällsynta fall leder till asystoli/hjärtstillestånd (se avsnitten 4.5 och 4.8) kan minskas genom att sänka infusionshastigheten för Remifentanil Orion eller minska doseringen av övriga samtidigt administrerade anestesisläkemedel, eller genom att tillföra intravenös vätska, blodtryckshöjande läkemedel eller antikolinergiska läkemedel efter behov.

Försvagade, hypovolemiska, hypotensiva och äldre patienter kan vara mer känsliga för de kardiovaskulära effekterna av remifentanil.

### Oavsiktlig tillförsel

En tillräcklig mängd av Remifentanil Orion kan finnas kvar i infusionssystemets dödvolum och/eller i infartskanylen för att orsaka andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra läkemedel. Detta kan undvikas genom att administrera Remifentanil Orion via en intravenös infart avsedd för snabbt flöde eller en separat intravenös infart som avlägsnas när tillförseln av Remifentanil Orion avslutats.

### Nyfödda/spädbarn

Det finns begränsade data tillgängliga om användning hos nyfödda/spädbarn under 1 års ålder (se avsnitten 4.2 Nyfödda/spädbarn (under 1 års ålder) och 5.1).

### Tolerans och opioid brukssyndrom (missbruk och beroende)

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Remifentanil metaboliseras inte av plasmakolinesteras. Därför förväntas inga interaktioner ske med läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I likhet med andra opioider minskar remifentanil behovet av inhalerade eller intravenösa anestesimedel och bensodiazepiner som krävs för anestesi, vare sig administreringen sker genom manuellt kontrollerad infusion eller TCI (se avsnitt 4.2). Samtidig tillförsel av läkemedel som påverkar CNS kan, om doserna inte reduceras, medföra en ökad förekomst av biverkningar av dessa läkemedel.

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Remifentanil Orion ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Det är inte känt om remifentanil utsöndras i bröstmjolk. Eftersom fentanylanaloger utsöndras i bröstmjolk och remifentanilbesläktad substans påträffats i mjölk hos lakterande råttor som fått remifentanil, bör ammande mödrar rådas att göra ett 24 timmar långt amningsuppehåll efter administrering av remifentanil.

##### Förlossningsvärkar och förlossning

Det finns otillräckliga data för att rekommendera användning av remifentanil under förlossning eller kejsarsnitt. Det är känt att remifentanil passerar placentarriären och fentanylanaloger kan orsaka andningsdepression hos barnet. Om remifentanil trots allt administreras måste patienten och det nyfödda barnet övervakas för tecken på alltför kraftig sedering eller andningsdepression (se avsnitt 4.4).

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

Efter anestesi med remifentanil ska patienten inte köra eller använda maskiner. Läkaren ska bedöma när sådana aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten har sällskap hem och att patienten avråds från att dricka alkohol.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna förknippade med remifentanil är sådana som direkt kan härledas till farmakologin hos  $\mu$ -opioidagonister. Dessa biverkningar upphör inom några minuter efter avslutad eller minskad hastighet av administrering av remifentanil. Nedanstående frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  och  $< 1/100$ ), sällsynta ( $> 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta:	Allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi har rapporterats hos patienter som fått remifentanil i kombination med ett annat anestetikum.
<b>Psykiska tillstånd</b>	
Ingen känd frekvens	Läkemedelsberoende, abstinenssyndrom
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Muskelrigiditet
Sällsynta	Fördröjd slöhet efter uppvaknandet.
Ingen känd frekvens	Krampanfall
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Asystoli/hjärtstillestånd som oftast föregåtts av bradykardi hos patienter som behandlats med remifentanil i kombination med ett annat anestetikum.
Ingen känd frekvens:	Atrioventrikulärt block, arytm
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga:	Hypotoni
Vanliga:	Postoperativ hypertoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Akut andningsdepression, apné, hosta
Mindre vanliga:	Hypoxi
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Illamående, kräkning
Mindre vanliga	Förstoppning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Klåda
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Vanliga:	Postoperativa skakningar
Mindre vanliga:	Postoperativ värk

Ingen känd frekvens:	Toleransutveckling
----------------------	--------------------

### Utsättning av behandlingen

Utsättningssymtom av remifentanil inkluderande takykardi, hypertension och agitation har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande, särskilt efter långvarig administrering längre än 3 dagar (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Liksom med alla potenta smärtstillande opioider visar sig en överdos som en förstärkning av de farmakologiskt förväntade effekterna av remifentanil. På grund av remifentanils mycket korta verkningstid, är potentialen för skadliga effekter på grund av överdosering, begränsad till tidpunkten omedelbart efter administrering. Patienter återhämtar sig snabbt efter att tillförelsen avbrutits och normalisering sker inom tio minuter.

I händelse av överdosering eller misstänkt sådan, ska följande åtgärder vidtas: avbryt tillförelsen av Remifentanil Orion, upprätthåll fri luftväg, påbörja assisterad eller kontrollerad ventilation med syrgas och upprätthåll adekvat kardiovaskulär funktion. Om andningsdepression är förenad med muskelrigiditet, kan en neuromuskulär blockerare behöva ges för att underlätta den assisterade eller kontrollerade andningen. Intravenös vätska och vasopressiva medel kan ges för att behandla hypotoni. Andra understödande åtgärder kan också bli aktuella att vidtas.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: allmänanestetika, opioidanestetika, ATC-kod: N01AH06

#### Verkningsmekanism

Remifentanil är en selektiv  $\mu$ -opioidagonist med snabbt tillslag och mycket kort effektduration. Den  $\mu$ -opioida effekten av remifentanil motverkas av antagonister till narkotiska läkemedel såsom naloxon.

#### Farmakodynamisk effekt

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

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



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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Eliminering

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

### Absorption

Remifentanils blodkoncentrationer är proportionella mot den dos som administreras i det rekommenderade doseringsintervallet. För varje ökning av infusionshastigheten med 0,1 mikrogram/kg/min, stiger remifentanils blodkoncentration med 2,5 nanogram/ml. Remifentanil är ungefär 70 % bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

Remifentanil är en estermetaboliserad opioid som är mottaglig för metabolism av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Metabolismen av remifentanil resulterar i bildandet av en karboxylsyrametabolit som hos hundar har en potens som är 1/4 600 gånger den för remifentanil. Studier på människor påvisar att all farmakologisk aktivitet kan sättas i samband med modersubstansen. Aktiviteten för denna metabolit har därför ingen klinisk konsekvens. Halveringstiden för metaboliten hos friska vuxna är 2 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion är tiden för 95 % eliminering av den primära metaboliten av remifentanil i njurarna ungefär 7 till 10 timmar. Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

### Placenta och mjölköverföring

Studier på placentapassage i råttor och kaniner visade att ungarna var exponerade för remifentanil och/eller dess metaboliter under utveckling och tillväxt. Remifentanilbesläktade substanser överförs till mjölken hos lakterande råttor. I kliniska studier på människor var koncentrationen av remifentanil i fostrets blod ca 50 % av koncentrationen i moderns blod. Navel artär-ven förhållandet av remifentanilkoncentrationen i fostret var cirka 30 % vilket tyder på metabolism av remifentanil i det nyfödda barnet.

### Hjärtanestesi

Clearance av remifentanil reduceras med cirka 20 % vid hypotermisk (28°C) kardiopulmonär bypass. En minskning av kroppstemperaturen sänker elimineringsclearance med 3 % för varje grad som kroppstemperaturen sjunker.

### Nedsatt njurfunktion

Snabb återhämtning efter den remifentanilbaserade sederingen och smärtlindringen påverkas inte av njurstatus.

Farmakokinetiken för remifentanil förändras inte signifikant hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion, inte ens efter administrering i upp till 3 dagar på en intensivvårdsavdelning.

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Speciellt hos patienter på intensivvårdsavdelningar med måttlig till svår nedsatt njurfunktion kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten öka till 250 gånger nivån av remifentanil vid steady state hos vissa patienter. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten inte resulterar i kliniskt relevanta  $\mu$ -opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion i upp till 3 dagar. Det finns otillräckligt med data om metabolitens säkerhet och farmakokinetiska profil för infusioner av remifentanil under mer än 3 dagar.

Det finns inga data som talar för att remifentanil extraheras under njurtransplantationsbehandling.

Karboxylsyrametaboliten extraheras under hemodialys med minst 30 %.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för remifentanil förändras inte hos patienter med allvarlig nedsatt leverfunktion och som väntar på levertransplantation, eller under den anhepatiska fasen av levertransplantationsoperationen. Patienter med allvarlig nedsatt leverfunktion kan vara något mer

känsliga för andningsdepressiva effekter av remifentanil. Dessa patienter bör övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras efter individuellt patientbehov.

### Pediatrisk population

Medelclearance och distributionsvolymen vid steady state för remifentanil är förhöjd hos yngre barn och sjunker vid 17 års ålder till samma värde som hos unga friska vuxna. Halveringstiden för remifentanil hos nyfödda skiljer sig inte nämnvärt från halveringstiden för friska unga vuxna. Förändringar av den analgetiska effekten efter förändring av infusionshastigheten av remifentanil bör vara snabb och densamma som hos friska unga vuxna. Farmakokinetiken för karboxylsyrametaboliten är densamma hos barn mellan 2 till 17 år som hos vuxna efter korrigering för skillnad i kroppsvikt.

### Äldre patienter

Clearance för remifentanil är något lägre hos äldre patienter (> 65 år) jämfört med yngre patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten av remifentanil ökar med stigande ålder. Hos äldre patienter är EC<sub>50</sub> för bildande av delta-vågor på elektroencefalogrammet (EEG) 50 % lägre än hos yngre patienter. Därför bör den initiala dosen av remifentanil minskas med 50 % till äldre patienter och därefter noggrant titreras efter patientens individuella behov.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I likhet med andra fentanylanaloger har remifentanil visats förlänga aktionspotentialen i isolerade Purkinjefibrer från hund. Det fanns inga effekter vid en koncentration på 0,1 mikromolär (38 nanogram/ml). Effekter sågs vid en koncentration av 1 mikromolär (377 nanogram/ml) och dessa var statistiskt signifikanta vid en koncentration av 10 mikromolär (3 770 nanogram/ml). Dessa koncentrationer är 12 respektive 119 gånger de högsta sannolika fria koncentrationerna (dvs. 3 respektive 36 gånger de högsta sannolika blodkoncentrationerna i helblod) efter behandling med den maximalt rekommenderade terapeutiska dosen.

### Akut toxicitet

Förväntade tecknen på  $\mu$ -opioidintoxikation observerades hos icke-ventilerade möss, råttor och hundar när stora intravenösa engångsbolusdoser av remifentanil administrerades. I dessa studier överlevde den mest känsliga arten, hanråttan, vid given dos på 5 mg/kg. Hypoxiinducerade intrakraniella mikrobldningar som sågs hos hundar var reversibla inom 14 dagar efter avslutad dosering.

### Toxicitet vid upprepad dos

Bolusdoser av remifentanil administrerade till icke-ventilerade råttor och hundar resulterade i andningsdepression inom alla doseringsgrupper och i reversibla intrakraniella mikrobldningar hos hundar. Efterföljande undersökningar visade att mikrobldningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Mikrobldningar i hjärnan observerades inte i infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar eftersom dessa studier utfördes med doser som inte orsakade allvarlig andningsdepression.

Det kan härledas från prekliniska studier att andningsdepression och följande associerade tillstånd är de mest troliga orsakerna till potentiellt allvarliga biverkningar hos människor.

Intratekal administrering till hundar av enbart glycinformeln (dvs. utan remifentanil) orsakade agitation, smärta samt dysfunktion och koordinationsrubbnings i bakbenen. Dessa sekundära effekter antas bero på hjälpämnet glycin. På grund av bättre blodbuffrande egenskaper, snabb utspädning och låg glycin koncentration i sammansättningen av remifentanil har dessa resultat inte någon klinisk relevans för intravenös administrering av remifentanil.

### Reproduktiva toxicitetsstudier

Remifentanil minskade fertiliteten hos hanråttor efter daglig injektion under minst 70 dagar. En dos utan effekt påvisades ej. Fertiliteten hos honråttor påverkades inte. Inga teratogena effekter observerades hos råttor eller kaniner. Administrering av remifentanil till råttor under sen graviditet och laktation påverkade inte nämnvärt överlevnaden, utvecklingen eller reproduktionskapaciteten för F<sub>1</sub>-generationen.

#### Genotoxicitet

Remifentanil gav inga positiva resultat vid en rad genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*, förutom i ett *in vitro* muslymfomtest, vilket gav ett positivt resultat vid metabolisk aktivering. Eftersom resultaten för muslymfom inte kunde bekräftas i ytterligare *in vitro* och *in vivo* tester, anses inte behandling med remifentanil utgöra en genotoxisk fara för patienter.

#### Karcinogenicitet

Långtidsstudier av cancerframkallande effekter har inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycin  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Remifentanil Orion får endast beredas och spädas med de rekommenderade infusionslösningarna som nämns i avsnitt 6.6.

Detta läkemedel får inte beredas, spädas eller blandas med Ringer-laktat injektionsvätska, lösning eller med Ringer-laktat och Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Remifentanil Orion får inte blandas med propofol i samma infusionspåse innan administrering.

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

Remifentanil Orion ska inte blandas med andra terapeutiska medel före administrering.

### **6.3 Hållbarhet**

Injektionsflaskor:

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

#### Beredd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning av den beredda lösningen har visats i 24 timmar vid 25 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstider och förvaringsvillkor användarens ansvar, och ska normalt sett inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Utspädd lösning:

Utspädd lösning av Remifentanil Orion ska användas omedelbart. Eventuell oanvänd utspädd lösning ska kasseras.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Remifentanil Orion pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning tillhandahålls i injektionsflaskor av klart glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsiegling:

### *Remifentanil Orion 1 mg*

1 mg frystorkat pulver i 2 ml injektionsflaskor i kartonger om 5 injektionsflaskor

### *Remifentanil Orion 2 mg*

2 mg frystorkat pulver i 2 ml injektionsflaskor i kartonger om 5 injektionsflaskor

### *Remifentanil Orion 5 mg*

5 mg frystorkat pulver i 10 ml injektionsflaskor i kartonger om 5 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Remifentanil Orion ska beredas för intravenös användning genom att tillsätta lämplig mängd 1, 2 eller 5 ml spädningsmedel för att ge den beredda lösningen en remifentanilkoncentration på 1 mg/ml. Den beredda lösningen är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar. Efter beredning ska produkten inspekteras visuellt (där behållaren tillåter det) för att upptäcka eventuella partiklar, missfärgningar eller skador på behållaren. Kassera lösningen där sådana defekter observeras. Det beredda läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Remifentanil Orion ska inte administreras med manuellt kontrollerad infusion utan ytterligare spädning till koncentrationer på 20 till 250 mikrogram/ml (50 mikrogram/ml är den rekommenderade spädningen för vuxna och 20 till 25 mikrogram/ml för pediatrika patienter i åldern 1 år och över).

Remifentanil Orion bör inte administreras med målstyrd infusion, TCI, utan ytterligare spädning (20 till 50 mikrogram/ml är den rekommenderade spädningen för TCI).

Spädningen beror på infusionsapparatens tekniska kapacitet och patientens förväntade behov.

För spädning bör en av följande intravenösa vätskor användas:

Vatten för injektionsvätskor

Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

Glukos 50 mg/ml (5 %) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning

Inspektera lösningen visuellt efter spädning för att säkerställa att den är klar, färglös, och praktiskt taget fri från partiklar samt att behållaren är oskadad. Kassera lösning där sådana defekter observeras.

Remifentanil Orion har visat sig vara kompatibel med följande intravenösa vätskor när den administreras i en intravenös kateter med rinnande flöde:

Ringer-laktat injektionsvätska, lösning

Ringer-laktat och glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

Vatten för injektionsvätskor kan inte användas såvida det inte justeras med ett lämpligt löst ämne för att närma sig isotonicitet. Därför bör detta spädningsmedel endast användas när detta kan garanteras, dvs. när det används i en intravenös kateter med rinnande flöde med andra spädningsmedel som säkerställer isotonicitet i den slutliga infusionen.

Remifentanil Orion är kompatibelt med propofol när det administreras i en intravenös kateter med rinnande flöde. Tabellerna 6–11 ger riktlinjer för infusionshastigheter av Remifentanil Orion för manuellt kontrollerad infusion:

Tabell 6 Remifentanil Orion för injektion – Infusionshastigheter (ml/kg/timme)

Läkemedlets tillförelshastighet (mikrogram/kg/min)	Infusionshastighet (ml/kg/timme) för lösning med följande koncentrationer			
	20 mikrogram/ml 1 mg/50 ml	25 mikrogram/ml 1 mg/40 ml	50 mikrogram/ml 1 mg/20 ml	250 mikrogram/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Rekommenderas ej
0,025	0,075	0,06	0,03	Rekommenderas ej
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabell 7. Remifentanil Orion för injektion – Infusionshastigheter (ml/timme) för en 20 mikrogram/ml lösning.

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

Tabell 8. Remifentanil Orion för injektion – Infusionshastigheter (ml/timme) för en 25 mikrogram/ml lösning

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

Tabell 9. Remifentanil Orion för injektion – Infusionshastigheter (ml/timme) för en 50 mikrogram/ml lösning

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

Tabell 10. Remifentanil Orion för injektion – Infusionshastigheter (ml/timme) för en 250 mikrogram/ml lösning

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



1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Tabell 11 visar beräknade blodkoncentrationer av remifentanil på basis av TCI för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter vid steady state:

Tabell 11. Remifentanils blodkoncentrationer (nanogram/ml) som beräknats enligt Mintos (1997) farmakokinetiska modell för olika manuellt kontrollerade infusionshastigheter (mikrogram/kg/min) vid steady state, hos en 40-årig manlig patient som väger 70 kg och är 170 cm lång.

Infusionshastighet för Remifentanil Orion (mikrogram/kg/min)	Blodkoncentration remifentanil (nanogram/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 40998  
2 mg: 40999  
5 mg: 41000

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.7.2023