

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Remifentanil hameln 1 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn  
Remifentanil hameln 2 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn  
Remifentanil hameln 5 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

*Remifentanil hameln 1 mg*

Eitt hettuglas inniheldur remifentanil hýdróklóríð sem samsvarar 1 mg remifentanil.

*Remifentanil hameln 2 mg*

Eitt hettuglas inniheldur remifentanil hýdróklóríð sem samsvarar 2 mg remifentanil.

*Remifentanil hameln 5 mg*

Eitt hettuglas inniheldur remifentanil hýdróklóríð sem samsvarar 5 mg remifentanil.

Hver ml af lausn til inndælingar/innrennslis inniheldur 1 mg remifentanil þegar lyfið er blandað samkvæmt leiðbeiningum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.  
(Þykknisstofn)

Hvít eða næstum hvít eða gulleitt, þétt duft.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Remifentanil hameln er ætlað sem verkjalyf til notkunar við innleiðslu og/eða viðhald svæfingar. Remifentanil hameln er ætlað til verkjastillingar hjá 18 ára og eldri sjúklingum í öndunarvél á gjörgæslu.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Remifentanil skal aðeins gefið við aðstæður þar sem búnaður er til staðar til að fylgjast með og styðja við öndun og hjartastarfsemi, og aðeins af einstaklingum sem eru þjálfaðir í notkun svæfingalyfja og greiningu og meðhöndlun aukaverkana óþjófáða, þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgun. Þjálfunin verður að fela í sér hvernig öndunarvegur er opnaður og haldið opnum og veitingu öndunaraðstoðar.

Skammtar

Almenn svæfing

Gjöf remifentanils verður að vera einstaklingsbundin eftir svörun sjúklingsins.

*Fullorðnir*

Tafla 1: Skammtaleiðbeiningar fyrir fullorðna

	STÖK INNDÆLING ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) MEÐ REMIFENTANILI	SAMFELLT INNRENNSLI ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mín}$ ) MEÐ REMIFENTANILI	
		Upphafshraði	Bil
	Innleiðsla svæfingar		
	1 (gefið á ekki minna en 30 sek.)	0,5 til 1	-
<b>Svæfingalyf notuð samhliða</b>	<b>Viðhald svæfingar hjá sjúklingum í öndunarvél</b>		
Nituroxíð (66%)	0,5 til 1	0,4	0,1 til 2
Ísóflúran (upphafsskammtur 0,5 MAC)	0,5 til 1	0,25	0,05 til 2
Própófol (upphafsskammtur 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mín}$ )	0,5 til 1	0,25	0,05 til 2

Þegar lyfið er gefið með stakri inndælingu við innleiðslu skal gefa remifentanil á ekki minna en 30 sek.

Við skammtana sem eru ráðlagðir hér að framan minnkar remifentanil markvert skammta sem þarf af svæfingalyfjum til að viðhalda svæfingu. Þar af leiðandi skal gefa ísóflúran og própófol eins og ráðlagt er hér að framan til að komast hjá auknum áhrifum remifentanils á blóðrás (lágþrýstingur og hægláttur).

Engin gögn liggja fyrir um ráðlagða skammta fyrir samhliða notkun annarra svæfingalyfja en þeirra sem talin eru í töflunni með remifentanili.

#### *Innleiðsla svæfingar*

Gefa skal remifentanil með venjulegum skammti af svæfingalyfi, svo sem própófoli, thiopentoni eða ísóflúrani, til að innleiða svæfingu. Gjöf remifentanils á eftir svæfingalyfinu dregur úr tíðni vöðvastífni. Gefa má remifentanil á 0,5 til 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mín}$ . innrennslishraða, með eða án 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  stakrar inndælingar í upphafi, sem er gefin á ekki minna en 30 sek. Stök inndæling er ekki nauðsynleg ef þræðing barkaslöngu mun fara fram eftir meira en 8 til 10 mínútum frá upphafi innrennslis remifentanils.

#### *Viðhald svæfingar hjá sjúklingum í öndunarvél*

Eftir barkapræðingu skal draga úr innrennslishraða remifentanils í samræmi við svæfingaraðferð, eins og sýnt er í töflunni hér að framan. Vegna þess hve áhrif remifentanils koma fljótt fram og hversu skammt þau vara, má auka innrennslishraðann meðan á svæfingu stendur í 25% til 100% skrefum, eða minnka hann í 25% til 50% skrefum, á 2 til 5 mínútna fresti til þess að fá fram æskilega  $\mu$ -ópríóíða svörun. Til að bregðast við léttari svæfingu má gefa staka inndælingu til viðbótar á 2 til 5 mínútna fresti.

#### *Svæfingar hjá sjúklingum sem anda sjálfir þegar öndunarvegur er tryggður (t.d. svæfing með barkakýlismaska)*

Líkur eru á öndunarbælingu hjá sjúklingum sem anda sjálfir í svæfingu þar sem öndunarvegur er tryggður. Þar af leiðandi verður að fylgjast með áhrifum á öndun, mögulega ásamt vöðvastífni. Gæta skal sérstakrar varúaðar og aðlaga skammta í samræmi við þarfir sjúklings og þörf getur verið fyrir öndunaraðstoð. Viðeigandi búnaður til að fylgjast með sjúklingum sem fá remifentanil verður að vera til staðar. Það er lífsnauðsynlegt að búnaður sé til staðar til að meðhöndla öll stig öndunarbælingar (búnaður til barkapræðingar verður að vera aðgengilegur) og/eða vöðvastífleika (sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4).

Ráðlagður upphafshraði innrennslis við viðbótar verkjastillingu hjá sjúklingum sem anda sjálfir í svæfingu er 0,04 µg/kg/mín með skammtaaðlögun í samræmi við áhrif. Innrennslishraði á bilinu 0,025 til 0,1 µg/kg/mín. hefur verið rannsakaður.

Stakar inndælingar eru ekki ráðlagðar fyrir sjúklinga sem anda sjálfir í svæfingu.

#### *Samhliða lyf*

Remifentanil minnkar það magn eða skammta sem þarf af svæfingalyfjum til innöndunar, svefnlyfjum og benzodíazepínunum sem þarf í svæfingu (sjá kafla 4.5).

Skammtar eftirfarandi lyfja sem notuð eru við svæfingar hafa verið minnkaðir um allt að 75% þegar þau eru notuð samhliða remifentanili: ísóflúran, thiopentan, própófol, midazolam og temazepam.

#### *Leiðbeiningar um hvernig notkun skal hætt strax eftir aðgerð*

Þar sem verkun remifentanils er mjög skammvinn verða engar leifar ópíóíðavirkni til staðar 5 til 10 mínútum eftir að lyfjagjöf er hætt. Hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð þar sem gera má ráð fyrir verkjum eftir aðgerð, skal hefja gjöf verkjalyfja áður en gjöf remifentanils er hætt. Gefa skal hæfilega langan tíma til þess að langverkandi verkjalyfin nái hámarksvirkni. Velja skal verkjalyf sem eiga við viðkomandi skurðaðgerð og meðhöndlun eftir aðgerðina.

Ef langverkandi verkjalyf ná ekki hámarksverkun áður en skurðaðgerð lýkur, getur þurft að halda gjöf remifentanils áfram fyrst eftir að meðferð lýkur til þess að viðhalda verkjastillingu þangað til langverkandi verkjalyfið hefur náð hámarksvirkni.

Ráðlagt er að fylgjast grannt með verkjum, lágþrýstingi og hægslætti hjá sjúklingum eftir aðgerð.

Frekari upplýsingar um gjöf hjá sjúklingum í öndunarvél á gjörgæslu eru í kaflanum Notkun á gjörgæslu.

Minna má innrennslishraða remifentanils hjá sjúklingum sem anda sjálfir í 0,1 µg/kg/mín og þar eftir má auka eða minnka skammtinn á 5 mín. fresti í 0,025 µg/kg/mín skrefum til þess að ná jafnvægi milli verkjastillingar og öndunarbælingar.

Stök inndæling til verkjastillingar er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem anda sjálfir eftir aðgerð.

#### *Gjöf með markstýrðu innrennsli (Target Controlled Infusion, TCI)*

##### *Innleiðsla og viðhald svæfingar hjá sjúklingum í öndunarvél*

Nota skal remifentanil gjöf með markstýrðu innrennsli ásamt svæfingalyfi í bláæð eða til innöndunar við innleiðingu og viðhald svæfingar hjá fullorðnum sjúklingum í öndunarvél (sjá upplýsingar um handstýrt innrennsli í töflu 1 hér að framan). Samhliða þessum lyfjum næst viðunandi verkjastilling fyrir innleiðslu svæfingar og skurðaðgerð almennt með markþéttni remifentanils í blóði á bilinu 3 til 8 ng/ml. Stilla skal skammta remifentanils af í samræmi við svörun hvers sjúklings. Í mjög örvandi skurðaðgerðum getur þurft allt að 15 ng/ml markþéttni í blóði.

Við skammtana sem eru ráðlagðir hér að framan, dregur remifentanil markvert úr þeim skömmtum sem þarf af svæfingalyfi til að viðhalda svæfingu. Þar af leiðandi skal gefa ísóflúran og própófol eins og ráðlagt er til þess að komast hjá auknum blóðaflsfræðilegum áhrifum (lágþrýstingi og hægslætti) remifentanils (sjá upplýsingar um handstýrt innrennsli í töflu 1 hér að framan).

Eftirfarandi tafla sýnir samsvarandi blóðgildi remifentanils við notkun markstýrðs innrennslis fyrir mismunandi innrennslishraða við jafnvægi:

Tafla 2: Blóðþéttni remifentanils (nanógrömm/ml) áætlum samkvæmt Minto (1997) lyfjahvarfalkani í 70 kg, 170 cm, 40 ára karlkyns sjúklingi við mismunandi innrennslishraða (míkrógrömm/kg/mín) við jafnvægi.

Innrennslisraði remifentanils (míkrógrömm/kg/mín)	Blóðþéttni remifentanils (nanógrömm/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

Þar sem ónóg gögn liggja fyrir er gjöf remifentanils með markstýrðu innrennsli ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem anda án aðstoðar.

*Leiðbeiningar um hvernig gjöf skal hætt/haldið áfram strax eftir skurðaðgerð*

Þegar markstýrðu innrennsli er hætt í lok skurðaðgerðar eða markþéttni er minnkuð, er líklegt að sjúklingur andi aftur sjálfur við útreiknaða þéttni remifentanils á bilinu 1 til 2 ng/ml. Eins og á við um handstýrt innrennsli, skal koma á verkjastillingu eftir skurðaðgerð með því að hefja gjöf langvirkandi verkjalyfja áður en skurðaðgerð lýkur (sjá einnig *Leiðbeiningar um hvernig innrennsli skal hætt/haldið áfram strax eftir skurðaðgerð* í kaflanum hér að framan, *Gjöf með handstýrðu innrennsli*).

Þar sem ónóg gögn liggja fyrir er gjöf remifentanils með markstýrðu innrennsli ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem anda án aðstoðar.

Börn (1 til 12 ára gömul)

Þótt nokkrar rannsóknir hafi komið fram sem benda til þess að mögulega megi nota remifentanil samhliða svæfingalyfi gefnu í bláæð eru þau gögn sem liggja fyrir ekki talin nægileg til að gefa ráðleggingar um skammtastærðir.

Remifentanil gefið með markstýrðu innrennsli hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og því er gjöf remifentanils með markstýrðu innrennsli ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

*Viðhald svæfingar*

Eftirfarandi skammtar remifentanils (sjá töflu 3) eru ráðlagðir við viðhald svæfingar:

Tafla 3: Skammtaleiðbeiningar fyrir börn (1 til 12 ára gömul)

SAMHLIÐA SVÆFINGALYF*	REMIFENTANIL STÖK INNDÆLING(µg/kg)	SAMFELT REMIFENTANIL INNRENNSLI (µg/kg/mín)	
		Upphafshraði	Viðhaldshraði
Halotan** (upphafsskammtur 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 til 1,3
Sevóflúran (upphafsskammtur 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 til 0,9
Ísóflúran (upphafsskammtur 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 til 0,9

\*Gefið samhliða nituroxíði/súrefni í hlutföllunum 2:1

\*\*Þar sem það er markaðssett

Þegar remifentanil er gefið með stakri inndælingu skal það gefið **á ekki undir 30 sekúndum**. Ekki skal hefja skurðaðgerð fyrr en minnst 5 mínútum eftir upphaf remifentanil innrennslis, ef stök inndæling hefur ekki verið gefin samhliða.

Ef nota á eingöngu nituroxíð (70%) og remifentanil, skal innrennslisraði til viðhalds svæfingar vera á bilinu 0,4 til 3 µg/kg/mín. Gögn sem safnað hefur verið hjá fullorðnum benda til þess að 0,4 µg/kg/mín geti verið hæfilegur upphafsskammtur þótt sértækar rannsóknir liggi ekki fyrir.

Fylgjast skal með börnum og stilla skammta að því stigi svæfingar sem á við fyrir skurðaðgerðina.

#### *Samhliða lyf*

Við skammtana sem eru ráðlagðir hér að framan minnkar remifentanil markvert skammta sem þarf af svæfingalyfjum til að viðhalda svæfingu. Þar af leiðandi skal gefa ísóflúran, halótan og sevóflúran eins og ráðlagt er hér að framan til að komast hjá auknum áhrifum remifentanils á blóðrás (lágþrýstingur og hægsláttur).

Engin afgerandi gögn liggja fyrir um skammtaráðleggingar við samhliða notkun annarra svæfingalyfja ásamt remifentanili. Skammtur og meðferðarlengd benzodíazepína sem notuð eru samhliða remifentanili skulu vera bundin við minnsta virka skammt og eins skammvinna meðferð og kostur er (sjá hér að framan og kafla 4.4 og 4.5).

#### *Leiðbeiningar varðandi meðhöndlun sjúklinga fyrst eftir skurðaðgerð /*

##### *Annarri verkjastillingu komið á áður en gjöf remifentanils er hætt*

Þar sem verkun remifentanils er mjög skammvinn verða engar leifar ópíóíðavirkni til staðar 5 til 10 mínútum eftir að lyfjagjöf er hætt. Hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð þar sem gera má ráð fyrir verkjum eftir aðgerð, skal hefja gjöf verkjalyfja áður en gjöf remifentanils er hætt. Gefa skal hæfilega langan tíma til þess að langverkandi verkjalyfin nái hámarksvirkni. Velja skal verkjalyf, skammta og meðferðarlengd fyrirfram, sem eiga við viðkomandi skurðaðgerð og meðhöndlun eftir aðgerðina (sjá kafla 4.4).

#### *Nýburar og ungabörn (yngri en 1 árs)*

Þrátt fyrir einhver klínísk stuðningsgögn er takmörkuð reynsla af notkun remifentanils hjá nýburum og ungabörnum (yngri en 1 árs, sjá kafla 5.1). Lyfjahvörf remifentanils í nýburum og ungabörnum (yngri en 1 árs) eru sambærileg við fullorðna eftir að leiðrétt er fyrir mismun á líkamsþyngd (sjá kafla 5.2). Gjöf remifentanils er þó ekki ráðlögð fyrir þennan aldurshóp.

Notkun við svæfingu eingöngu með gjöf í bláæð: Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir um notkun remifentanils við svæfingu ungabarna eingöngu með gjöf í bláæð (sjá kafla 5.1). Þó liggja ekki nægileg gögn fyrir til þess að ráðleggja skammta.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

Sjá skammtaleiðbeiningar fyrir sérstaka sjúklingahópa (aldraða og offitusjúklinga, sjúklinga með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, sjúklinga sem fara í taugaskurðaðgerðir og sjúklinga á ASA stigi III/IV) í kaflanum Sérstakir sjúklingahópar (hér fyrir neðan).

#### Svæfingar vegna hjartaskurðaðgerða

##### *Gjöf með handstýrðu innrennsli*

Skammtaleiðbeiningar fyrir sjúklinga sem fara í hjartaskurðaðgerð eru í töflu 4 hér á eftir:

Tafla 4: Skammtaleiðbeiningar fyrir svæfingu í hjartaskurðaðgerðum

ÁBENDING	REMIFENTANIL STÖK INNDÆLING (µg/kg)	SAMFELLT REMIFENTANIL INNRENNSLI (µg/kg/mín)	
		Upphafshraði	Dæmigerður innrennslishraði
<b>Innleiðsla svæfingar</b>	Ekki ráðlagt	1	-
<b>Viðhald svæfingar hjá sjúklingum í öndunarvél</b>	<del> </del>		
• Ísóflúran (upphafsskammtur 0,4 MAC)	0,5 til 1	1	0,003 til 4
• Própófol (upphafsskammtur 50 µg/kg/mín)	0,5 til 1	1	0,01 til 4,3
<b>Framhald eftir skurðaðgerð, fyrir úttöku barkaospípu</b>	Ekki ráðlagt	1	0 til 1

#### *Innleiðslutími svæfingar*

Eftir gjöf svæfingalyfs til þess að valda meðvitundarleysi, skal gefa remifentanil á innrennslishraðanum 1 µg/kg/mín. Notkun remifentanil stakrar inndælingar við innleiðslu svæfingar hjá sjúklingum í hjartaskurðaðgerð er ekki ráðlögð.

Þræðing barkaslöngu skal ekki fara fram fyrr en minnst 5 mínútum frá upphafi innrennslis.

#### *Viðhaldstímabil svæfingar*

Eftir þræðingu barkaslöngu skal stilla innrennslishraða remifentanils til samræmis við þarfir sjúklings. Gefa má viðbótarskammta með stakri inndælingu eftir þörfum. Sjúklingar í mikilli áhættu, svo sem þeir sem fara í aðgerð á æðaloku með litla starfsemi í vinstri slegli, ættu að mestu að fá 0,5 µg/kg í stökum skömmtum.

Þessar skammtaleiðbeiningar eiga einnig við hjarta- og lungnahjáveitu með kælingu (sjá kafla 5.2).

#### *Lyf notuð samhliða*

Við skammtana sem eru ráðlagðir hér að framan minnkar remifentanil markvert skammta sem þarf af svæfingalyfjum til að viðhalda svæfingu. Þar af leiðandi skal gefa ísóflúran og própófol eins og ráðlagt er hér að framan til að komast hjá auknum áhrifum remifentanils á blóðrás (lágþrýstingur og hægláttur).

Engin gögn liggja fyrir um skammta annarra svæfingalyfja sem notuð eru samhliða remifentanili (sjá kaflann hér að framan: *Gjöf með handstýrðu innrennsli, lyf notuð samhliða*).

#### *Leiðbeiningar um aðhlyningu sjúklinga eftir aðgerð*

##### *Framhald verkjastillingar eftir skurðaðgerð fyrir úttöku barkaospípu*

Ráðlagt er að halda innrennsli remifentanils áfram á sama hraða og í lok aðgerðar meðan sjúklingur er fluttur til aðhlyningar eftir aðgerð. Þegar þangað er komið skal fylgjast náið með verkjastillingu og slævingu sjúklings og innrennslishraði remifentanils stilltur af í samræmi við þarfir sjúklingsins (sjá nánari upplýsingar um aðhlyningu sjúklinga á gjörgæslu í kaflanum Notkun á gjörgæslu).

##### *Annarri verkjastillingu komið á áður en gjöf remifentanils er hætt*

Þar sem verkun remifentanils er mjög skammvinn verða engar leifar ópíóíðavirkni til staðar 5 til 10 mínútum eftir að lyfjagjöf er hætt. Hefja skal gjöf annarra verkjastillandi og róandi lyfja hæfilega löngu áður en gjöf remifentanils er hætt til þess að þau nái fullri verkun. Velja skal verkjalyf, skammta og lyfjagjöf áður en sjúklingur er tekinn úr öndunarvél.

### *Leiðbeiningar um meðferðarrof remifentanils*

Þar sem áhrif remifentanils líða mjög hratt hjá hefur verið greint frá háþrýstingi, skjálfta og verkjum hjá hjartasjúklingum um leið og remifentanil meðferð er hætt (sjá kafla 4.8). Til þess að lágmarka hættuna á að þessi áhrif komi fram verður að hefja gjöf viðunandi verkjalyfja (eins og lýst er hér að framan) áður en innrennsli remifentanils er hætt. Draga skal úr innrennslis hraðanum í 25% skrefum á að minnsta kosti 10-mínútna fresti þangað til innrennslinu er hætt. Meðan öndunaraðstoð er dregin til baka skal ekki auka remifentanil innrennsli og aðeins á að minnka skammta, vegin upp með gjöf annarra verkjalyfja. Meðhöndla skal blóðaflsfræðilegar breytingar, svo sem háþrýsting og hraðtakt með öðrum lyfjum eins og við á.

**Þegar aðrir óþjófóðar eru gefnir sem hluti af lyfjameðferð þegar skipt er yfir í önnur verkjalyf þarf að fylgjast náið með sjúklingnum. Ávallt þarf að meta ávinninginn af nægilegri verkjastillingu eftir skurðaðgerð á móti áhættunni á öndunarbælingu við notkun þessara lyfja.**

### *Gjöf með markstýrðu innrennsli (Target Controlled Infusion, TCI)*

#### *Innleiðsla og viðhald svæfingar hjá sjúklingum í öndunarvél*

Nota skal remifentanil gjöf með markstýrðu innrennsli ásamt svæfingalyfi í bláæð eða til innöndunar við innleiðslu og viðhald svæfingar hjá fullorðnum sjúklingum í öndunarvél (sjá *Töflu 4: Skammtaleiðbeiningar fyrir svæfingu í hjartaskurðaðgerðum*). Samhliða þessum lyfjum næst viðunandi verkjastilling fyrir hjartaskurðaðgerð almennt við efri mörk skammtabilsins fyrir þá þéttni remifentanils í blóði sem notuð er fyrir almennar aðgerðir. Í kjölfar skammtastillingar í samræmi við svörun sjúklings, hefur blóðþéttni allt að 20 ng/ml verið notuð í klínískum rannsóknum.

Við skammtana sem eru ráðlagðir hér að framan, dregur remifentanil markvert úr þeim skömmtum sem þarf af svæfingalyfi til að viðhalda svæfingu. Þar af leiðandi skal gefa ísóflúran og própófol eins og ráðlagt er til þess að komast hjá auknum blóðaflsfræðilegum áhrifum (lágþrýstingi og hægslætti) remifentanils (sjá *Töflu 4: Skammtaleiðbeiningar fyrir svæfingu í hjartaskurðaðgerðum hér að framan*). Upplýsingar um blóðþéttni remifentanils sem næst með handstýrðu innrennsli má finna í *Töflu 2: Blóðþéttni remifentanils (ng/ml) áætlum samkvæmt Minto (1997) lyfjahvarfalkani*.

#### *Leiðbeiningar um hvernig gjöf skal hætt/haldið áfram strax eftir skurðaðgerð*

Þegar markstýrðu innrennsli er hætt í lok skurðaðgerðar eða markþéttni er minnkuð, er líklegt að sjúklingur andi aftur sjálfur við útreiknaða þéttni remifentanils á bilinu 1 til 2 ng/ml. Eins og á við um handstýrt innrennsli, skal koma á verkjastillingu eftir skurðaðgerð með því að hefja gjöf langvirkandi verkjalyfja áður en skurðaðgerð lýkur (sjá *Leiðbeiningar um hvernig gjöf skal hætt/haldið áfram strax eftir skurðaðgerð*).

Þar sem ónóg gögn liggja fyrir er gjöf remifentanils með markstýrðu innrennsli til verkjastillingar eftir aðgerð ekki ráðlögð.

#### *Börn (1 til 12 ára gömul)*

Þótt nokkur dæmi séu um notkun remifentanils í hjartaskurðaðgerðum eru fyrirliggjandi gögn ekki nægileg til þess að hægt sé að ráðleggja um skammta.

#### Notkun á gjörgæslu

##### *Fullorðnir*

Nota má remifentanil til verkjastillingar hjá sjúklingum í öndunarvél á gjörgæslu. Ef þörf krefur, skal nota önnur róandi lyf til viðbótar.

Remifentanil hefur verið nægilega rannsakað hjá sjúklingum á gjörgæslu í klínískum samanburðarrannsóknum í allt að þrjú daga. Þar sem aðeins stöku greinar liggja fyrir um notkun umfram þrjú daga er ekki hægt að líta svo á sem öryggi og verkun við lengri meðferð hafi verið staðfest. Því er notkun lengur en þrjú daga ekki ráðlögð.

Þar sem ónóg gögn liggja fyrir um gjöf remifentanils með markstýrðu innrennsli er notkun þess ekki ráðlögð fyrir sjúklinga á gjörgæslu.

Hjá fullorðnum er ráðlagt að hefja innrennsli á hraðanum 0,1 µg/kg/mín (6 µg/kg/klst.) til 0,15 µg/kg/mín (9 µg/kg/klst.). Stilla skal innrennslishraðann í 0,025 µg/kg/mín (1,5 µg/kg/klst.) skrefum til þess að ná þeirri róun og verkjastillingu sem óskað er. Minnst 5 mínútur skulu líða milli skammtabreytinga. Fylgjast skal grannt með og endurmeta róun og verkjastillingu og aðlaga innrennslishraða remifentanils til samræmis. Ef innrennslishraðanum 0,2 µg/kg/mín (12 µg/kg/klst.) er náð án þess að sú róun sem óskað er hafi verið náð, er ráðlagt að hefja skömmtun viðeigandi róandi lyfs (sjá hér á eftir). Stilla skal skammta róandi lyfsins af til að ná fram viðeigandi róun. Auka má innrennslishraða remifentanils frekar í 0,025 µg/kg/mín (1,5 µg/kg/klst.) ef þörf er á aukinni verkjastillingu.

Eftirfarandi tafla sýnir innrennslishraða í upphafi og dæmigert skammtabil við verkjastillingu og róun hjá hverjum sjúklingi:

Tafla 5: Skammtaleiðbeiningar vegna notkunar remifentanils í gjörgæslu

SAMFELT REMIFENTANIL INNRENNSLI µg/kg/mín (µg/kg/klst.)	
Upphafshraði	Bil
0,1 (6) til 0,15 (9)	0,006 (0,36) til 0,74 (44,4)

Stakir skammtar eru ekki ráðlagðir í gjörgæslu.

Notkun remifentanils minnkar þá skammta sem þarf af samhliða notuðum róandi lyfjum. Dæmigerðir upphafsskammtar fyrir róandi lyf, þegar þeirra er þörf, eru gefnir hér fyrir neðan:

Tafla 6: Ráðlagðir skammtar róandi lyfja, sé þeirra þörf

Róandi lyf	Stök inndæling (mg/kg)	Innrennslishraði (mg/kg/klst.)
Própófol	Allt að 0,5	0,5
Míðazólám	Allt að 0,03	0,03

Til þess að hægt sé að stilla skammta hvers lyfs fyrir sig skal ekki gefa róandi lyfin í blöndu.

#### Viðbótar verkjastilling hjá sjúklingum sem fara í sársaukafullar aðgerðir

Nauðsynlegt getur verið að auka innrennslishraða remifentanils til þess að veita viðbótar verkjastillingu hjá sjúklingum í öndunarvél sem gangast undir örvandi og/eða sársaukafullar aðgerðir svo sem barkasög, umbúðir sára eða sjúkráþjálfun. Ráðlagt er að innrennslishraði remifentanils sé a.m.k. 0,1 µg/kg/mín (6 µg/kg/klst.) í a.m.k. 5 mínútur áður en örvandi aðgerðin hefst. Breyta má skömmtum frekar á 2 til 5 mínútna fresti í 25%-50% skrefum ef reiknað er með aukinni þörf fyrir verkjastillingu eða bregðast við henni. Meðalinnrennslishraðinn 0,25 µg/kg/mín. (15 µg/kg/klst.), að hámarki 0,74 µg/kg/mín. (44,4 µg/kg/klst.) hefur verið notaður til að veita viðbótar verkjastillingu í sársaukafullum og örvandi aðgerðum.

#### Annarri verkjastillingu komið á áður en gjöf remifentanils er hætt

Þar sem verkun remifentanils er mjög skammvinn verða engar leifar óþjófavirkni til staðar 5 til 10 mínútum eftir að lyfjagjöf er hætt, hversu lengi sem innrennslið hefur varað. Eftir gjöf remifentanils skal hafa möguleikann á þolmyndun og ofursársaukanæmi í huga. Því skal hefja gjöf annarra verkjalyfja og róandi lyfja tímanlega áður en gjöf remifentanils er hætt til þess að lækandi áhrif lyfjanna hafi komið fram til að fyrirbyggja ofursársaukanæmi og samhliða blóðafslfræðilegar breytingar. Þar af leiðandi er ráðlagt að val á lyfjum, skammti og tímasetningu lyfjagjafar liggja fyrir áður en gjöf remifentanils er hætt. Langvirkandi verkjalyf, gefin í bláæð eða staðbundið, þar sem lyfjagjöf er stýrt af heilbrigðisstarfsmönnum eða sjúklingi, eru valkostur við verkjastillingu og ætti að velja í samræmi við þarfir sjúklings.



Langvarandi gjöf  $\mu$ -ópríóíðverkandi lyfja getur leitt til þolmyndunar.

#### Leiðbeiningar varðandi úttöku barkaospípu og rof remifentanilmeðferðar

Til þess að sjúklingur komi vel undan remifentanil meðferð er ráðlagt að breyta skömmtum í þrepum að 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mín}$  (6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{klst.}$ ) á allt að 1 klst. tímabili fyrir úttöku barkaospípu.

Eftir úttöku barkaospípu skal draga úr innrennslishraða í 25% þrepum með minnst 10 mínútna millibili þangað til innrennslinu er hætt. Meðan sjúklingur er vaninn af öndunarvél skal ekki auka innrennsli remifentanils og eingöngu ætti að minnka skammta, vegið upp með öðrum verkjalyfjum.

Þegar notkun remifentanils er hætt, skal hreinsa eða fjarlægja æðalegg til þess að koma í veg fyrir gjöf fyrir slysi síðar.

Þegar aðrir ópríóíðar eru notaðir sem hluti af þeirri verkjameðferð sem tekin er upp í staðinn, skal fylgjast náið með sjúklingi. Ávallt skal vega ávinning af verkjastillingu á móti mögulegri hættu á öndunarbælingu við notkun þessara lyfja.

#### Börn á gjörgæslu

Þótt nokkur tilvik séu um notkun remifentanils hjá börnum á gjörgæslu eru fyrirbyggjandi gögn ekki nægileg til að ráðleggja skammta.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi á gjörgæslu

Ekki er þörf á að aðlaga þá skammta sem gefnir eru upp hér að framan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þá sem eru í nýrnaígræðslu, þó minnkar úthreinsun karboxýlsýru umbrotsefnisins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir (eldri en 65 ára)

##### Almenn svæfing

Gæta skal varúðar við gjöf remifentanils hjá þessum sjúklingum.

Upphafsskammtur remifentanils hjá sjúklingum eldri en 65 ára skal vera helmingur ráðlagðs skammts fyrir fullorðna og síðan stilltur af í samræmi við þarfir sjúklings þar sem aukin næmni fyrir lyfhrifum remifentanils hefur sést hjá þessum sjúklingahópi. Þessi skammtabreyting á við um gjöf á öllum stigum svæfingar, þ.m.t. innleiðslu, viðhaldi og verkjastillingu eftir aðgerð.

Þar sem aldraðir sjúklingar eru næmari fyrir remifentanili, skal markþéttin þegar remifentanil er gefið með markstýrðu innrennsli vera 1,5 til 4 ng/ml í upphafi og síðan aðlöguð í samræmi við svörun sjúklings.

##### Svæfing í hjartaskurðaðgerðum

Ekki er þörf á því að minnka skammta (sjá kaflann Svæfingar vegna hjartaskurðaðgerða).

##### Gjörgæsla

Ekki er þörf á því að minnka skammta (sjá kaflann Notkun á Gjörgæslu hér að framan).

##### Sjúklingar með offitu

Við handstýrt innrennsli hjá sjúklingum með offitu er ráðlagt að minnka skammt remifentanils og byggja hann á kjörþyngd, þar sem úthreinsun og dreifirúmmál remifentanils samsvara kjörþyngd betur en raunþyngd.

Með útreiknun líkamsþyngdar án fituvefs (lean body mass, LBM) samkvæmt Minto reiknilíkaninu er líklegt að LBM sé vanmetið hjá kvenkyns sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) yfir 35 kg/m<sup>2</sup> og hjá karlkyns sjúklingum með BMI yfir 40 kg/m<sup>2</sup>. Til þess að komast hjá ofskömmun hjá þessum sjúklingum skal stilla skammta vandlega í samræmi við svörun sjúklings þegar remifentanil er gefið með handstýrðu innrennsli.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Á grundvelli þeirra rannsókna sem hafa verið framkvæmdar til þessa, er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þó minnkar útskilnaður karboxýlsýru umbrotsefnisins hjá þessum sjúklingum.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á breytingum á upphafsskammti, miðað við það sem notað er hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, þar sem lyfjahvörf remifentanils eru óbreytt hjá þessum sjúklingahópi. Þó geta sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi verið örlítið viðkvæmari fyrir öndunarþælandi áhrifum remifentanils (sjá kafla 4.4). Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum og aðlaga skammta í samræmi við þarfir hvers sjúklings.

#### Sjúklingar í taugaskurðaðgerðum

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum í taugaskurðaðgerðum hefur sýnt fram á að ekki er þörf á sérstökum skammtaleiðbeiningum.

#### Sjúklingar á ASA stigi III/IV

##### *Almenn svæfing*

Þar sem búast má við að blóðaflsfræðileg áhrif sterkra ópíóíða séu meira áberandi hjá sjúklingum á ASA stigum III/IV skal gæta varúðar við gjöf remifentanils hjá þessum sjúklingahópum. Ráðlagt er að minnka skammta og aðlaga þá í kjölfarið.

Fyrirliggjandi gögn eru ekki nægileg varðandi notkun remifentanils hjá börnum á ASA stigi III/IV og því eru engar skammtaráðleggingar gefnar.

Hjá sjúklingum á ASA stigi III/IV skal nota neðri markþéttina 1,5 til 4 ng/ml við notkun markstýrðs innrennslis, og stilla svo skammta í samræmi við svörun.

##### *Svæfing vegna hjartaskurðaðgerða*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kaflann Svæfingar vegna hjartaskurðaðgerða).

Leiðbeiningar varðandi innrennslisgraða remifentanils gefið með handstýrðu innrennsli

Tafla 7: Innrennslisgraði remifentanils (ml/kg/klst.)

Innrennslisgraði (µg/kg/mín)	Innrennslisgraði (ml/kg/klst.) lausna með styrkleikann			
	20 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	250 µg/ml
	1 mg/50 ml	1 mg/40 ml	1 mg/20 ml	10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Ekki ráðlagt
0,025	0,075	0,06	0,03	Ekki ráðlagt
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

Tafla 8: Innrennslisgraði 20 µg/ml remifentanil lausnar (ml/klst.)

Innrennslisgraði (µg/kg/mín)	Líkamsþyngd (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

Tafla 9: Innrennslisgraði 25 µg/ml remifentanil lausnar (ml/klst.)

Innrennslisgraði (µg/kg/mín)	Líkamsþyngd (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

Tafla 10: Innrennslisraði 50 µg/ml remifentanil lausnar (ml/klst.)

Innrennslisraði (µg/kg/mín)	Líkamsþyngd (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

Tafla 11: Innrennslisraði 250 µg/ml remifentanil lausnar (ml/klst.)

Innrennslisraði (µg/kg/mín)	Líkamsþyngd (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

### Lyfjagjöf

Remifentanil er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð og það má ekki gefa lyfið með inndælingu utanbasts eða í mænuvökva (sjá kafla 4.3).

Gefa verður samfelld remifentanil innrennsli með kvörðuðu innrennslistæki í innrennslislínu með hröðu rennsli eða í sér innrennslislínu. Innrennslislínan skal tengd í eða vera nálægt dællunni og sett upp til þess að lágmarka mögulegar rúmmálsleifar (sjá töflur með dæmigerðum innrennslisraða eftir líkamsþyngd í kafla 4.2.5 til aðstoðar við að stilla remifentanil skammta í samræmi við þarfir sjúklingsins).

Gæta skal varúðar til að forðast fyrirstöðu eða aftengingu innrennslislínanna og að hreinsa línurnar nægilega til þess að fjarlægja leifar remifentanils úr þeim eftir notkun (sjá kafla 4.4). Fjarlægja skal innrennslislínur/innrennsliskerfi úr bláæð eftir að notkun er hætt til þess að fyrirbyggja lyfjagjöf fyrir slysi.

Einnig má gefa remifentanil með markstýrðu innrennsli með samþykktu innrennslistæki sem notar Minto lyfjahvarfalíkan með breytum fyrir aldur og líkamsþyngd án fituvefs (LBM).

Eftir blöndun frostþurrkaða duftsins má ekki gefa remifentanil án frekari þynningar.

Leiðbeiningar um blöndun/þynningu lyfsins fyrir notkun eru í kafla 6.6.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum fentanyl afleiðum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota remifentanils eitt og sér til innleiðslu svæfingar.

Þar sem lyfið inniheldur glýsín má ekki nota Remifentanil hameln utanbasts eða í mænuvökva (sjá kafla 5.3).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Remifentanil skal aðeins gefið við aðstæður þar sem búnaður er til staðar til að fylgjast með og styðja við öndun og hjartastarfsemi, og aðeins af einstaklingum sem eru þjálfaðir í notkun svæfingalyfja og greiningu og meðhöndlun aukaverkana óþjófíða, þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgun. Þjálfunin verður að fela í sér hvernig öndunarvegur er opnaður og haldið opnum og veitingu öndunaraðstoðar.

Þar sem notkun hjá sjúklingum í öndunarvél á gjörgæslu hefur ekki verið rannsökuð nægilega lengur en í 3 daga, hafa öryggi og verkun ekki verið staðfest við notkun í lengri tíma. Því er notkun í lengri tíma ekki ráðlögð hjá sjúklingum á gjörgæslu.

Ekki skal nota remifentanil sem verkjalyf í aðgerðum þar sem sjúklingur er með meðvitund eða fær ekki öndunaraðstoð meðan á aðgerð stendur.

#### Hratt dvínandi áhrif

Þar sem áhrif remifentanils dvína hratt geta sjúklingar komið skjótt undan svæfingu og engar leifar óþjófíðavirkni verða til staðar innan 5-10 mínútna frá því að gjöf remifentanils er hætt. Meðan remifentanil er gefið sem  $\mu$ -óþjófíð örvi skal íhuga möguleikann á þolmyndun og ofursársaukanæmi. Því skal hefja gjöf annarra verkjalyfja og róandi lyfja tímanlega áður en gjöf remifentanils er hætt til þess að læknaði áhrif lyfjanna hafi komið fram til að fyrirbyggja ofursársaukanæmi og samhliða blóðafslfræðilegar breytingar.

Hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð þar sem gera má ráð fyrir verkjum eftir aðgerð, skal hefja gjöf verkjalyfja áður en gjöf remifentanils er hætt. Gefa skal hæfilega langan tíma til þess að langverkandi verkjalyfin nái hámarksvirkni. Velja skal verkjalyf, skammta og meðferðarlengd fyrirfram, sem eiga við viðkomandi skurðaðgerð og meðhöndlun eftir aðgerðina. Þegar aðrir óþjófíðar eru notaðir sem hluti af þeirri verkjameðferð sem tekin er upp í staðinn, skal veita ávinning af verkjastillingu á móti mögulegri hættu á öndunarbælingu við notkun þessara lyfja.

#### Meðferðarrof og fráhrarfsheilkenni

Endurtekinn gjöf með stuttu millibili í langan tíma getur leitt til fráhrarfsheilkennis eftir að meðferð er hætt. Greint hefur verið frá einkennum eftir meðferðarrof remifentanils, m.a. hraðtaki, háþrýstingi og órósemi í sjaldgæfum tilvikum eftir að meðferð er skyndilega hætt, sérstaklega eftir langvarandi notkun í meira en 3 daga. Þegar greint hefur verið frá einkennum hefur gjöf lyfsins á nýjan leik og hæg minnkun innrenslisskammta verið til góðs. Notkun remifentanils hjá sjúklingum í öndunarvél á gjörgæslu er ekki ráðlögð lengur en í 3 daga.

#### Vöðvastífni - fyrirbyggjandi aðgerðir og meðhöndlun

Vöðvastífni getur komið fram við ráðlagða skammta. Tíðni vöðvastífni tengist skammti og hraða lyfjagjafa. Þar af leiðandi skal gefa staka inndælingu á ekki minna en 30 sekúndum.

Meðhöndla þarf vöðvastífni af völdum remifentanils í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins með viðeigandi stuðningsmeðferð, að öndunaraðstoð meðtalinni. Meðhöndla skal mikla vöðvastífni sem kemur fram við innleiðslu svæfingar með gjöf taugavöðvahamlandi lyfja og/eða viðbótar svæfingalyfja. Meðhöndla má vöðvastífni sem kemur fram meðan remifentanil er notað til verkjastillingar með því að hætta eða draga úr innrenslishraða remifentanils. Vöðvastífni gengur til baka innan mínútna eftir að innrenslis remifentanils er hætt. Einnig er hægt að gefa  $\mu$ -óþjófíðahemil, en þetta getur vegið upp eða deyft verkjastillandi áhrif remifentanils.

### Öndunarbæling - fyrirbyggjandi aðgerðir og meðhöndlun

Mikilli verkjastillingu fylgir merkjanleg öndunarbæling. Þar af leiðandi skal aðeins nota remifentanil við aðstæður þar sem hægt er að fylgjast með og meðhöndla öndunarbælingu. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með skerta lungnastarfsemi og alvarlega skerta lifrarástærsemi. Þessir sjúklingar geta verið aðeins næmari fyrir öndunarbælingu áhrifum remifentanils. Fylgjast skal grannt með þessum sjúklingum og skammtur remifentanils stilltur af í samræmi við þarfir hvers sjúklings.

Komi öndunarbæling fram skal veita viðeigandi meðhöndlun, að því meðtöldu að draga úr innrennslis hraða um 50% eða með því að hætta innrennslinu tímabundið. Ekki hefur verið sýnt fram á að remifentanil valdi endurtekinni öndunarbælingu, jafnvel eftir langvarandi notkun. Þó hefur verið greint frá því að öndunarbæling komi fram allt að 50 mínútum eftir að innrennsli er hætt, séu aðrir samverkandi þættir til staðar (t.d. stök inndæling fyrir slysi (sjá kafla hér á eftir) og samhliða gjöf langvirkandi ópíóíða). Þar sem margir þættir geta haft áhrif á bata eftir skurðaðgerð er mikilvægt að tryggja að sjúklingur hafi náð fullri meðvitund og andi eðlilega áður en sjúklingur er sendur af vöknun.

### Áhrif á hjarta

Lágþrýsting og hægslátt, sem geta leitt til hjartsláttarleysis og hjartastopps (sjá kafla 4.5 og 4.8), má meðhöndla með því að draga úr innrennslis hraða remifentanils eða skammti þeirra svæfingalyfja sem notuð eru samhliða eða með því að gefa vökva í bláæð, æðþrengjandi lyf eða andkólínvirk lyf eftir því sem við á.

Veiklaðir sjúklingar, sjúklingar með blóðmagnsminnkun eða aldraðir sjúklingar geta verið næmari fyrir áhrifum remifentanils á hjarta.

### Gjöf fyrir slysi

Nægilega mikið remifentanil getur verið til staðar í rúmmálsleifum í innrennslisslöngunni í bláæð og/eða sprautu til þess að valda öndunarbælingu, öndunarstöðvun og/eða vöðvastífni ef skolað er úr slöngunni með skolvökvum eða öðrum lyfjum. Komast má hjá þessu með því að gefa remifentanil í innrennslisslöngu með hröðu rennsli eða í sér innrennslisslöngu sem er fjarlægð þegar remifentanil gjöf er hætt.

### Þol og ópíóíða misnotkun og fíkn (*opioid use disorder, OUD*)

Við endurtekna notkun ópíóíða getur þol komið fram og sjúklingur orðið líkamlega og andlega háður lyfinu (OUD). Ofnotkun og vísvitandi misnotkun ópíóíða kann að leiða til ofskömmunar og/eða dauða. Aukin hætta á þróun OUD er hjá sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengismisnotkun), hjá þeim sem reykja eða hjá sjúklingum með sögu um aðrar geðraskanir (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

### Hætta vegna samhliða notkunar róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja

Samhliða notkun remifentanils og róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja getur valdið róun, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar hættu skulu þessi lyf aðeins notuð samhliða hjá sjúklingum þar sem ekki er kostur á annarri meðferð. Ef ákveðið er að ávísa remifentanili samhliða róandi lyfjum, skal nota minnsta virka skammt og meðferðin skal vara svo stutt sem auðið er. Fylgjast skal grannt með teiknum og einkennum öndunarbælingar og róunar hjá sjúklingunum. Í þessu tilliti er sterklega ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

### Nýburar og ungar börn

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun hjá nýburum og ungar börnum yngri en 1 árs (sjá kafla 4.2 og 5.1).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Remifentanil umbrotnar ekki fyrir tilstilli plasmakólínesterasa, því er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms.

Hvort sem remifentanil er gefið handvirkt eða með markstýrðu innrennsli, minnkar það skammtana sem þarf af svæfingalyfjum til innöndunar eða gefnum í bláæð og benzodíazepína til svæfingar (sjá hér á eftir og kafla 4.2 og 4.4). Ef skammtar miðtaugakerfisbælandi lyfja sem gefin eru samhliða eru ekki minnkaðir geta sjúklingar orðið fyrir aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast þessum lyfjum.

Áhrif remifentanils á hjarta og æðar (lágþrýstingur og hægtaktur) geta verið aukin hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem bæla hjartastarfsemi svo sem betablokka og kalsíumgangaloka (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Samtímis gjöf remifentanils með serótónínvirku lyfi, eins og sérhæfðum serótónín endurupptökuhæmlum (SSRI), serótónín og noradrenalín endurupptökuhæmlum (SNRI) og mónóamín oxídashæmlum (MAO-hemlar) getur aukið hættuna á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand. Gæta skal varúðar við samtímis notkun MAO-hemla. Ekki má hefja meðferð með remifentanil fyrr en a.m.k. 2 vikum eftir að hætt er að nota óafturkræfa MAO-hemla.

Ef ástæða er til að nota serótónínvirk lyf samhliða skal fylgjast með einkennum serótónínheilkennis, sérstaklega meðan á innleiðslu og skammtastækkun stendur. Ef grunur leikur á serótónínheilkenni skal hætta meðferð með remifentanili, öðrum ópíóíðum og/eða serótónínvirkum lyfjum sem notuð eru samhliða.

Róandi lyf, svo sem benzodíazepín og skyld lyf:

Samhliða notkun ópíóíða og róandi lyfja, svo sem benzodíazepína og skyldra lyfja, eykur hættuna á róun, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samleggjandi bælandi áhrifa á miðtaugakerfi. Takmarka skal skammta og meðferðarlengd við samhliða notkun (sjá kafla 4.4). Samtímis notkun ópíóíða og gabapentinoid lyfja (gabapentin og pregabalin) eykur hættu á ofskömmtun ópíóíða, öndunarbílun og dauða.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi samanburðarrannsóknir um notkun hjá þunguðum konum. Eitúráhrif á æxlun hafa komið fram í dýratilraunum (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal nota remifentanil á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Öryggi remifentanils við hríðir og fæðingu hefur ekki verið rannsakað. Ónóg gögn liggja fyrir til þess að ráðleggja notkun remifentanils við hríðir eða keisaraskurð. Remifentanil berst yfir fylgju og fentanýlafleiður geta valdið öndunarbælingu hjá barni. Ef remifentanil er samt sem áður gefið, verður að fylgjast með sjúklingnum og nýburanum með tilliti til einkenna of mikillar róunar eða öndunarbælingar (sjá kafla 4.4).

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort remifentanil skilst út í brjóstamjólk. Þar sem fentanýlafleiður skiljast út í brjóstamjólk og remifentanil tengd efni hafa fundist í rottumjólk eftir remifentanil gjöf skal mæðrum með barn á brjósti þó ráðlagt að hætta brjóstgjöf í 24 klst. eftir gjöf remifentanils.

##### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Remifentanil skerti frjósemi karlkyns rotta (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Remifentanil hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef ráðgert er að útskrifa sjúkling snemma af sjúkrahúsi eftir notkun remifentanils, í kjölfar meðferðar með svæfingalyfjum, skal ráðleggja sjúklingum að aka hvorki né nota vélar. Ráðlagt er að sjúklingur fái fylgd heim og að forðast skuli áfenga drykki.

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem tengjast notkun remifentanils eru beinar afleiðingar  $\mu$ -óþróiðvirkra lyfja. Þessar aukaverkanir ganga til baka innan nokkurra mínútna frá því að notkun remifentanils er hætt eða skammtar þess minnkaðir.

Eftirfarandi tíðniflokkun er notuð fyrir tíðni aukaverkana:

Mjög algengar	$\geq 1/10$
Algengar	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Sjaldgæfar	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Mjög sjaldgæfar	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Koma örsjaldan fyrir	$< 1/10.000$

ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Aukaverkanir eru taldar hér á eftir undir hverju líffærakerfi:

##### Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi, hjá sjúklingum sem fá remifentanil samhliða einu eða fleiri svæfingalyfi

##### Gedræn vandamál

Ekki þekkt: ávanabinding, fráhrarfsheilkenni

##### Taugakerfi

Mjög algengar: vöðvastífni  
Mjög sjaldgæfar: róun (eftir vöknun í kjölfar svæfingar)  
Ekki þekkt: krampar

##### Hjarta

Algengar: hægsláttur  
Mjög sjaldgæfar: hjartsláttarleysi/hjartastopp í kjölfar hægsláttar hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með remifentanili samhliða öðrum svæfingalyfjum  
Ekki þekkt: gáttasleglarof, hjartsláttartruflun

##### Æðar

Mjög algengar: lágþrýstingur  
Algengar: háþrýstingur eftir aðgerð

##### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: bráð öndunarbæling, öndunarstöðvun, hósti  
Sjaldgæfar: súrefnisskortur

##### Meltingarfæri

Mjög algengar: ógleði, uppköst  
Sjaldgæfar: hægðatregða

##### Húð og undirhúð

Algengar: kláði



### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: skjálfti eftir aðgerð  
Sjaldgæfar: verkur eftir aðgerð  
Ekki þekkt: lyfjapól

### **Meðferðarrof**

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá einkennum eftir meðferðarrof þegar notkun er skyndilega hætt, þ.m.t. hraðtakti, háþrýstingi og órósemi, sérstaklega eftir langtímanotkun í meira en 3 daga (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmtnun**

Ofskömmtnun kemur fram sem framhald fyrirsjáanlegra lyfhrifa remifentanils. Vegna mjög skammvinnns verkunartíma remifentanils er hættan á skaðlegum áhrifum vegna ofskömmtnunar bundin við tímann strax í kjölfar þess að lyfið er gefið. Svörun við meðferðarrofi er hröð, og grunngildum er náð innan tíu mínútna.

Ef til ofskömmtnunar kemur, eða grunur er um ofskömmtnun, skal grípa til eftirfarandi ráðstafana: hætta gjöf remifentanils, tryggja öndunarveg, hefja öndunaraðstoð með súrefni og viðhalda hjarta- og æðastarfsemi. Ef vöðvastífni kemur fram ásamt öndunarbælingu getur þurft taugavöðvahamlandi lyf til að auðvelda öndunaraðstoð eða stýrða öndun. Gefa má vökva í æð eða æðaherpandi lyf til að meðhöndla lágþrýsting. Aðrar stuðningsaðgerðir geta komið að gagni.

Notkun ópíóíð mótverkandi lyfja svo sem naloxóns sem sértæks mótefnis getur verið ábending, til viðbótar við öndunaraðstoð við alvarlegri öndunarbælingu. Ólíklegt er að öndunarbæling í kjölfar ofskömmtnunar remifentanils vari lengur en áhrif ópíóíð mótverkandi lyfsins.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: svæfingarlyf, ópíóíðar til svæfingar, ATC-flokkur: N01AH06.

Remifentanil er sértækur  $\mu$ -ópíóíð örvi með hröð lyfhrif og mjög stuttan verkunartíma. Mótlyf ópíóíða, svo sem naloxon, vega upp ópíóíðavirkni remifentanils á  $\mu$ -viðtaka.

Magngreining histamíns í sjúklingum og heilbrigðum sjálfbodaliðum hefur ekki sýnt neina aukningu á histamínildum eftir staka inndælingu allt að 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanil.

### Nýburar og ungabörn (yngri en 1 árs)

Í slembiraðaðri (hlutfall 2:1, remifentanil:halóthan), opinni fjölsetra klínískri rannsókn með hliðstæðum hópi á 60 ungum ungabörnum og nýburum  $\leq 8$  vikna gömlum (meðaltal 5,5 vikur) á ASA stigi I-II sem gengust undir portþrengisskurð, var verkun og öryggi remifentanils (gefið sem 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mín}$  upphafsinnrennsli auk viðbótarskammta eða breytinga á innrennslisraða eftir þörfum) borið saman við halóthan (gefið sem 0,4% með viðbótaraukningu eftir þörfum). Svæfingu var haldið með gjöf 70% nituroxíðs ( $\text{N}_2\text{O}$ ) auk 30% súrefnis. Batatími var betri hjá remifentanili samanborið við halóthan (ekki tölfræðilega marktækt).

Notkun í fullri svæfingu með lyfjum sem gefin eru í bláæð - börn á aldrinum 6 mánaða til 16 ára Remifentanil í fullri svæfingu með lyfjum gefnum í bláæð var borið saman við svæfingu með innöndunarlyfjum í þremur slembiröðuðum opnum klínískum rannsóknum. Niðurstöðurnar eru dregnar saman í töflunni hér á eftir.

Skurðaðgerð	Aldur (ár), (N)	Ástand í rannsókn (viðhald)	Úttaka barkaospípu (mín) (meðaltal (staðalfrávik))
Skurðaðgerð á neðri hluta kviðarhols/þvagfærum	0,5-16 (120)	Lyf í bláæð: própófol (5-10 mg/kg/klst.) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/mín)  Svæfing með innöndunarlyfjum: sevóflúran (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/mín)	11,8 (4,2)  15,0 (5,6) (p<0,05)
Háls- nef og eyrnaaðgerðir	4-11 (50)	Lyf í bláæð: própófol (3 mg/kg/klst.) + remifentanil (0,5 µg/kg/mín)  Svæfing með innöndunarlyfjum: desflúran (1,3 MAC) + N <sub>2</sub> O blanda	11 (3,7)  9,4 (2,9) ekki tölfræðilega marktækt
Almennar eða háls-nef og eyrnaaðgerðir	2-12 (153)	Lyf í bláæð: própófol (100-200 µg/kg/mín) + remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/mín)  Svæfing með innöndunarlyfjum: sevóflúran (1,0-1,5 MAC) + N <sub>2</sub> O blanda	sambærilegur tími að úrtöku barkaslöngu (byggt á takmörkuðum gögnum)

Í rannsókn á skurðaðgerðum á neðri hluta kviðar/þvagfærum þar sem remifentanil/própófol var borið saman við remifentanil/sevóflúran, kom lágþrýstingur markvert oftar fram við notkun remifentanil/sevóflúrans og hægtaktur kom markvert oftar fram við notkun remifentanil/própófol. Í rannsókn á háls- nef og eyrnaskurðaðgerðum þar sem remifentanil/própófol var borið saman við desflúran/níturoxíð sást markvert hærri hjartsláttartíðni hjá sjúklingum sem fengu desflúran/níturoxíð samanborið við remifentanil/própófol og grunnildi.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Blóðþéttni remifentanils er í línulegu samhengi við gefna skammta á öllu ráðlagða skammtabilinu. Hver 0,1 µg/kg/mín aukning á innrennslisraða í bláæð hækkar þéttni remifentanils í blóði um 2,5 ng/ml.

### Dreifing

Remifentanil er u.þ.b. 70% bundið við plasmaprótein.

Miðlægt dreifirúmmál er 100 ml/kg og dreifirúmmál við jafnvægi er 350 ml/kg.

### Flutningur yfir fylgju og í brjóstamjólki

Í klínískum rannsóknum á mönnum var meðalþéttni remifentanils hjá móður u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttin sem sást hjá fóstri. Þó var þéttin hjá fóstri í sumum tilvikum svipuð þeirri hjá móðurinni. Hlutfall remifentanils í slag- og bláæðum naflastrengs var u.þ.b. 30% sem bendir til umbrota remifentanils í nýburanum. Remifentanil skyld efni berast í mjólki mjólkandi rotta.

### Umbrot

Remifentanil er ópíóíði sem umbrotnar fyrir tilstilli esterasa og er hvarfefni ósértækra estarasa í blóði og vefjum. Umbrot remifentanils leiða til myndunar óvirks karboxýlsýruumbrotsefnis (með 1/4600 af

virgni remifentanils). Rannsóknir á mönnum benda til þess að öll lyfhrif tengist móðurefninu. Virkni þessa umbrotsefnis hefur því enga klínísku merkingu. Helmingunartími umbrotsefnisins er 2 klst. hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Um það bil 95% remifentanil skammts endurheimtast sem karboxýlsýruumbrotsefnið í þvagi hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Remifentanil er ekki hvarfefni kólínesterasa í plasma.

#### Brotthvarf

Í kjölfar ráðlagðra skammta remifentanils er líffræðilegur helmingunartími 3 til 10 mínútur.

Meðalúthreinsun remifentanils hjá ungum heilbrigðum fullorðnum einstaklingum er 40 ml/mín/kg.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Úthreinsun remifentanils er lítillega minnkuð (um u.þ.b. 25%) hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára) samanborið við unga sjúklinga. Lyfhrif remifentanils aukast með hækkandi aldri. Helmingur þéttni við hámarksvirgni ( $EC_{50}$ ) fyrir myndun delta bylgja á heilarafriti er 50% lægri hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum; því skal minnka upphafsskammt remifentanils um 50% hjá öldruðum sjúklingum og stilla skammta svo varlega af í samræmi við þarfir sjúklings.

##### Skert nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á hraðan bata eftir svæfingu og verkjastillingu með remifentanili.

Lyfjahvörf remifentanils breytast ekki markvert hjá sjúklingum með mismikið skerta nýrnastarfsemi, jafnvel eftir gjöf í allt að 3 daga á gjörgæslu.

Úthreinsun karboxýlsýruumbrotsefnisins minnkar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum á gjörgæslu með í meðallagi eða mikið skerta nýrnastarfsemi má búast við að þéttni karboxýlsýruumbrotsefnisins nái um það bil 250-faldri þéttni remifentanils við jafnvægi. Klínísk gögn sýna að uppsöfnun umbrotsefnisins valda ekki klínískt marktækum  $\mu$ -óþjófíða áhrifum, jafnvel eftir gjöf remifentanil innrennslis í allt að 3 daga hjá þessum sjúklingum.

Til þessa liggja ekki fyrir nægileg gögn um öryggi og verkun umbrotsefna eftir innrennslu remifentanils lengur en í 3 daga.

Engin gögn benda til þess að remifentanil skiljist út við blóðskilun. 25-30% karboxýlsýruumbrotsefnisins skiljast út við blóðskilun. Hjá sjúklingum með þvagleysi lengist helmingunartími karboxýlsýruumbrotsefnisins í 30 klst.

##### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf remifentanils breytast ekki hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, sem bíða lifrarígræðslu eða á tímabilinu sem engin lifrarstarfsemi er við lifrarígræðslu. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi geta verið örlítið næmari fyrir öndunarbælandi áhrifum remifentanils. Fylgjast skal grannt með þessum sjúklingum og stilla skammta í samræmi við þarfir hvers og eins.

##### Svæfing fyrir hjartaskurðaðgerðir

Úthreinsun remifentanils minnkar um u.þ.b. 20% meðan á hjáveituaðgerð á hjarta með kælingu (28°C) stendur. Lækkun líkamshita dregur úr úthreinsun um 3% fyrir hverja gráðu Celsíus.

##### Börn

Meðalúthreinsun og dreifirúmmál remifentanils við jafnvægi eru hærri hjá ungum börnum og minnka að þeim gildum sem sjást hjá ungum heilbrigðum fullorðnum einstaklingum við 17 ára aldur. Helmingunartími brotthvarfs remifentanils í nýburum er ekki marktækt frábrugðinn þeim hjá ungum heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Breytingar á verkjastillandi áhrifum í kjölfar breytinga á innrennslisraða remifentanils ættu að vera hraðar og svipaðar þeim sem sjást hjá ungum, heilbrigðum

fullorðnum einstaklingum. Lyfjahvörf karboxýlsýruumbrotsefnisins hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára eru svipaðar þeim sem koma fram hjá fullorðnum eftir að leiðrétt er fyrir líkamsþyngd.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Remifentanil veldur því að boðspenna varir lengur í einöngruðum Purkinje trefjum úr hundum. Eftir gjöf remifentanils koma áhrifin fram við 1 míkrómólar og hærrí þéttni (sem er herra en sú þéttni sem næst klínískt í plasma). Engin áhrif komu fram við 0,1 míkrómólar remifentanil þéttni. Helsta umbrotsefni remifentanils hafði engin áhrif á tímalengd boðspennu við hæstu þéttni sem prófuð var, 10 míkrómólar.

#### Bráðar eiturverkanir

Þau einkenni  $\mu$ -ópióíðaeitrunar sem búast má við komu fram í hjá músum sem fengu ekki öndunaraðstoð, rottum og hundum eftir stóra staka skammta remifentanils í bláæð. Viðkvæmasta tegundin í þessum rannsóknum, karlkyns rotta, lifði af 5 mg/kg skammta.

Heilablæðingar í hundum af völdum súrefnisskorts minnkuðu innan 14 daga frá því að gjöf remifentanils var hætt.

#### Prálátar eiturverkanir

Stakir skammtar remifentanils ollu öndunarbælingu hjá rottum og hundum sem fengu ekki öndunaraðstoð við alla skammta, og afturkræfum heilablæðingum hjá hundum. Rannsóknir í kjölfarið sýndu að örblæðingarnar voru af völdum súrefnisskorts og voru ekki bundnar við remifentanil. Örblæðingar í heila sáust ekki í rannsóknum á innrennsli hjá rottum og hundum sem fengu ekki öndunaraðstoð þar sem þessar rannsóknir fóru fram með skömmtum sem valda ekki öndunarbælingu.

Ráða má af forklínísku rannsóknunum að öndunarbæling og tengdir fylgikvillar séu líklegust til þess að valda mögulega alvarlegum aukaverkunum hjá mönnum.

Gjöf glýsín samsetningarinnar (þ.e. án remifentanils) í mænuvökva olli órósemi, verkjum og vanstarfsemi og ósamhæfingu í afturfótum. Þessi áhrif eru talin stafa af glýsín hjálparefninu. Vegna betri jafnandi eiginleika blóðs, hraðari þynningar og lítils glýsíninnihalds Remifentanil hameln samsetningarinnar hafa þessi áhrif enga klíníska merkingu fyrir gjöf Remifentanil hameln í bláæð.

#### Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun

Rannsóknir á flutningi yfir fylgju hjá rottum og kanínum sýndu að ungar eru útsettir fyrir remifentanili og/eða umbrotsefnum þess við vöxt og þroska. Remifentanil tengd efni berast í mjólk mjólkandi rotta.

Sýnt hefur verið að remifentanil minnkar frjósemi karlkyns rotta við prófanir eftir gjöf 0,5 mg/kg í bláæð a.m.k. 70 daga, sem samsvarar 0,2 földum skammti með innrennsli í bláæð hjá mönnum við innleiðslu svæfingar með 1  $\mu$ g/kg skammti og 2  $\mu$ g/kg viðhaldsskammti á grundvelli mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í skurðaðgerð sem varir 3 klst. eða 40 sinnum stakur 2  $\mu$ g/kg skammtur fyrir menn á grundvelli mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs.

Allt að 1 mg/kg skammtar í bláæð höfðu ekki áhrif á frjósemi kvenkyns rotta, sem er 0,4 sinnum 1  $\mu$ g/kg innleiðsluskammtur og 2  $\mu$ g/kg viðhaldsskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs í skurðaðgerð sem varir 3 klst. eða um það bil 80 faldur stakur 2  $\mu$ g/kg skammtur á grundvelli mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs, þegar það er gefið minnst 15 dögum fyrir mökun.

Engin fósturskaðandi áhrif hafa komið fram við allt að 5 mg/kg remifentanil skammta hjá rottum og 0,8 mg/kg hjá kanínum. Gjöf 5 mg/kg remifentanil skammts í æð allan síðari hluta meðgöngu hjá rottum og mjólkun hafði ekki marktæk áhrif á lifun, þroska, eða æxlun F1 kynslóðarinnar.

#### Eituráhrif á erfðaeefni

Remifentanil sýnir ekki jákvæða svörun í röð *in vitro* og *in vivo* prófa á eituráhrifum á erfðaeefni, nema í *in vitro* tk mati á eitolæxlum í músum, sem var jákvætt með virkjun umbrota. Þar sem ekki var hægt

að staðfesta niðurstöður úr rannsóknum á eitilæxlum í músum í frekari *in vitro* og *in vivo* prófum, er ekki talin hætta á eituráhrifum á erfðæfni hjá mönnum af völdum remifentanils.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Langvarandi krabbameinsrannsóknir á dýrum hafa ekki verið framkvæmdar með remifentanili.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Glýsín

Saltsýra (til að stilla sýrustig)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf en þau sem talin eru í kafla 6.6.

Remifentanil hameln má ekki blanda við Ringer laktat stungulyf eða Ringer laktat og glúkósa 50 mg/ml (5%) lausn fyrir stungulyf.

Remifentanil hameln má ekki blanda við própófol í sömu lausn til innrennslis í bláæð. Sjá upplýsingar um gjöf í hollegg í bláæð í kafla 6.6.

Gjöf Remifentanil hameln í sömu innrennslisslöngu og blóð/sermi/plasma er ekki ráðlögð þar sem ósértækir esterasar í blóðafurðum geta leitt til vatnsrofs remifentanils í óvirkt umbrotsefni þess.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

*Eftir blöndun/þynningu:*

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 25°C og við 2-8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema aðferð við rof umbúða/blöndun/þynningu útiloki hættuna á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun/þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Remifentanil hameln 1 mg: 4 ml hettuglas úr glæru teg. I gleri með brómóbútýl gúmmítappa og hettu.

Remifentanil hameln 2 mg: 6 ml hettuglas úr glæru teg. I gleri með brómóbútýl gúmmítappa og hettu.

Remifentanil hameln 5 mg: 10 ml hettuglas úr glæru teg. I gleri með brómóbútýl gúmmítappa og hettu.

Pakkningastærð: 5 hettuglös í pakkningu.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Blöndun:

Notkun Remifentanil hameln í bláæð er undirbúin með því að bæta viðeigandi rúmmáli (eins og fram kemur í töflunni hér á eftir) af einum af þynningarvökvunum sem eru taldir hér á eftir til þess að fá blandaða lausn með um það bil 1 mg/ml styrkleika.

<b>Pakkning</b>	<b>Rúmmál þynningarvökva sem skal nota</b>	<b>Styrkleiki blandaðrar lausnar</b>
Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Hristið þangað til lyfið er fulluppleyst. Blönduð lausn á að vera tær, litlaus og laus við sýnilegar agnir.

#### Frekari þynning:

Eftir blöndun má ekki nota Remifentanil hameln án frekari þynningar að 20 til 250 µg/ml styrkleika með einni af eftirfarandi lausnum fyrir stungulyf (50 µg/ml er ráðlögð þynning fyrir fullorðna og 20 til 25 µg/ml fyrir börn 1 árs og eldri).

Ráðlögð þynning Remifentanil hameln fyrir markstýrt innrennsli er 20 til 50 µg/ml.

Þynningin er háð tæknilegum eiginleikum innrennslistækisins og væntanlegum þörfum sjúklingsins.

Nota skal eina af eftirfarandi lausnum til þynningar:

- Vatn fyrir stungulyf
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn og natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Natríum klóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf, lausn

Einnig má nota eftirfarandi innrennslisvökva þegar lyfið er gefið í rennsli í hollegg í bláæð:

- Ringer laktat stungulyf
- Ringer laktat og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn

Remifentanil hameln er samrýmanlegt própófoli þegar það er gefið í rennsli í hollegg í bláæð.

Ekki skal nota aðra vökva til þynningar.

Skoða þarf hvort uppleystar agnir eru í lausninni fyrir notkun. Aðeins skal nota lausnina ef hún er tær og laus við sýnilegar agnir.

Helst skal útbúa Remifentanil hameln innrennslislausnir í bláæð þegar það þarf að nota þær (sjá kafla 6.3).

Innihald hettuglassins er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/21/110/01-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2021.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. júlí 2022.