

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Улремиф 1 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор  
Улремиф 2 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор  
Улремиф 5 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор

Ulremif 1 mg powder powder for concentrate for solution for injection or infusion  
Ulremif 2 mg powder powder for concentrate for solution for injection or infusion  
Ulremif 5 mg powder powder for concentrate for solution for injection or infusion

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид, еквивалентен на 1 mg ремифентанил (*remifentanyl*).

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид, еквивалентен на 2 mg ремифентанил (*remifentanyl*).

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид, еквивалентен на 5 mg ремифентанил (*remifentanyl*).

Всеки ml от Улремиф 1 mg, 2 mg, 5 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор, след разтваряне съдържа 1 mg ремифентанил.

*Помощно/и вещество/а:*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol/ml (23 mg) натрий, т.е. на практика този продукт не съдържа натрий:

Всеки флакон от 1 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 0 – 0,054 mmol (1,23 mg) натрий.

Всеки флакон от 2 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 0 – 0,054 mmol (1,23 mg) натрий.

Всеки флакон от 5 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 0 – 0,064 mmol (1,47 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор.

Бял до почти бял или жълтеникав компактен прах.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ремифентанил е показан за употреба като аналгетик по време на индукция и/или поддържане на обща анестезия.

Ремифентанил е показан за поддържане на аналгезия при пациенти на 18 годишна възраст и по-възрастни по време на механична вентилация в отделения за интензивни грижи.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремифентанил трябва да се използва само при условие, че е налице цялостно оборудване за мониториране и поддържане на дихателните и сърдечно-съдови функции и само от лекари със специална квалификация за употреба на анестетици и познаване и лечение на очакваните нежелани реакции от страна на мощни опиоиди, включително кардио-пулмонална ресусцитация. Тази квалификация трябва да включва уменията за осигуряване и поддържане на проходими горни дихателни пътища на пациента и аспстирана вентилация.

Продължителната инфузия на ремифентанил трябва да се прилага посредством калибрирано перфузионно устройство в бързо течаща инфузионна система или през специална IV система. Системата трябва да бъде включвана в или близо до венозната канюла, за да се намали потенциалното "мъртво пространство" (вж. точка 6.6 за допълнителна информация, а точка 4.2.5 за таблиците с примерна скорост на инфузията в зависимост от телесното тегло, с цел титриране на дозата на ремифентанил според анестезиологичните нужди на пациента).

Трябва да се предприемат мерки, за да не се запуши или прекъсне инфузионната система и за адекватното ѝ почистване от оставащия след употреба ремифентанил (вж. точка 4.4). Интравенозната система трябва да се отстрани след употребата, за да се предотврати случайното приложение.

Ремифентанил може да се прилага посредством Таргет Контролирана Инфузия (ТКИ) с одобрено инфузионно устройство, което е неразделна част от Minto фармакокинетичен модел с коварианти за възрастта и телесните мазнини.

Улремиф е предназначен само за интравенозно приложение и не трябва да се прилага епидурално или интратекално (вж. точка 4.3).

### Разреждане

Ремифентанил не трябва да се прилага без допълнително разреждане след разтваряне на лиофилизирания прах. За условията на съхранение вижте точка 6.3, а за препоръчителните разредители и указанията за разтваряне и разреждане на продукта преди приложение, вижте точка 6.6.

### 4.2.1 Обща анестезия

Приложението на ремифентанил трябва да е съобразено с индивидуалните ефекти при всеки отделен пациент.

### 4.2.1 Възрастни

*Приложение с Мануално Контролирана Инфузия (МКИ)*

*Таблица 1: Ръководство за дозиране при възрастни*

	РЕМИФЕНТАНИЛ БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	НЕПРЕКЪСНАТА ИНФУЗИЯ С РЕМИФЕНТАНИЛ ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	
		Начална скорост	Диапазъм
Индукция на анестезия			



	1 (прилагана за не по- кратко от 30 сек)	0,5 до 1	–
Съпътстващ анестетик	<b>Поддържане на анестезията при пациенти на апаратна вентилация</b>		
• Азотен оксид (66%)	0,5 до 1	0,4	0,1 до 2
• Изофлуран (начална доза 0,5 MAC)	0,5 до 1	0,25	0,05 до 2
• Пропофол (начална доза 100 µg/kg/min)	0,5 до 1	0,25	0,05 до 2

Когато се прилага под формата на болусна инжекция по време на индукция, ремифентанил трябва да се прилага най-малко за 30 секунди.

В препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително намалява необходимата за поддържане на анестезия доза от хипнотичния продукт. По тази причина, изофлуран и пропофол трябва да се прилагат както е препоръчано по-горе, за да се избегне усилване на хемодинамичните ефекти (хипотония и брадикардия) на ремифентанил.

Няма налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при едновременна употреба на ремифентанил с други хипнотици, освен описаните в таблицата.

#### Индукция на анестезия

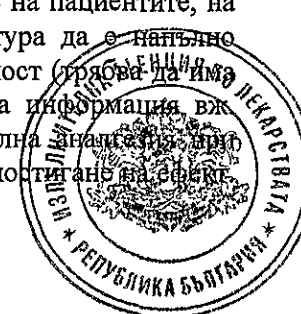
За индукция на анестезията ремифентанил трябва да се прилага с хипнотичен продукт като пропофол, тиопентон или изофлуран. Приложението на ремифентанил след хипнотик ще намали честотата на мускулната ригидност. Ремифентанил може да се прилага със скорост на инфузията от 0,5 до 1 µg/kg/min, с или без първоначална болус доза от 1 µg/kg, прилагана за не по-малко от 30 секунди. Ако ендотрахеалната интубация се предприема по-късно от 8 до 10 минути след началото на инфузията с ремифентанил, болусната доза не е необходима.

#### Поддържане на анестезията при пациенти на апаратна вентилация

След ендотрахеална интубация, скоростта на инфузията с ремифентанил трябва да се намали в зависимост от използваната анестезиологична техника, както е указано в таблицата по-горе. Поради бързото начало и кратката продължителност на действието на ремифентанил, скоростта на приложение по време на анестезията трябва да се титрира с увеличаване от 25% до 100% или намаляване с 25% до 50%; на всеки 2 до 5 минути до постигане на желаното ниво на  $\mu$ -опиоиден отговор. При лекостепенна анестезия, допълнително на всеки 2 до 5 минути може да се прилага болус инжекция.

#### Анестезия при анестезирани пациенти на спонтанно дишане с проходими дихателни пътища (напр. анестезия с ларингеална маска)

При пациенти под анестезия със спонтанно дишане и проходими дихателни пътища, е възможно да се появи потискане на дишането. Затова трябва да се обърне внимание на респираторните ефекти, особено комбинирани с мускулна ригидност. Може да се наложи специално внимание за адаптиране на дозата спрямо нуждите на пациента и поддържане на дишането. Трябва да е осигурена необходимата апаратура за мониториране на пациентите, на които се прилага ремифентанил. От съществено значение е тази апаратура да е напълно оборудвана за преодоляване на всички степени на дихателната недостатъчност (трябва да има възможност за интубация) и/или мускулната ригидност (за допълнителна информация, вж точка 4.4). Препоръчителната начална скорост на инфузия за допълнителна анестезия при спонтанно дишащи анестезирани пациенти е 0,04 µg/kg/min с титриране до постигане на ефект. При такива пациенти не се препоръчва прилагането на болус доза.



Ремифентанил не трябва да се използва като аналгетик по време на процедури, при които пациентите остават в съзнание или не е осигурена поддръжка на дихателната функция по време на процедурата.

#### Съпътстваща терапия

Ремифентанил намалява количествата или дозите на инхалаторните анестетици, хипнотиците и бензодиазепините необходими за анестезията (вж. точка 4.5).

Дозите на следните продукти използвани в анестезията: изофлуран, тиопентон, пропофол и темазепам са били намалени с до 75% когато се използват едновременно с ремифентанил.

#### Указания за спиране на терапията в ранния следоперативен период

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, в рамките на 5 до 10 минути след спирането му не се очаква наличие на остатъчна опиоидна активност. При пациенти, които подлежат на хирургична интервенция и при които се очаква постоперативна болка, аналгетиците трябва да се прилагат преди спиране на ремифентанил. За достигане на максималния ефект на дългодействащите аналгетици е необходимо достатъчно време. Изборът на аналгетик трябва да се определи в зависимост от хирургичната процедура за конкретния пациент и нивото на постоперативните грижи.

В случай че по-дълго действащият аналгетик не е осигурил необходимия ефект преди края на операцията, приложението на ремифентанил може да бъде продължено до поддържане на аналгезията по време на ранния постоперативен период, докато се получи максималния ефект на по-дълго действащия аналгетик.

Ако ремифентанил бъде продължен след края на процедурата, той трябва да бъде използван само при наличие на пълно оборудване за мониториране и поддържане на дихателната и сърдечно-съдова функция, при непосредственото наблюдение на специалисти обучени в разпознаването и лечението на респираторните ефекти на мощни опиоиди. Освен това, тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за постоперативна болка, хипотония и брадикардия.

Допълнителна информация за приложението при пациенти на механична вентилация в условията на отделение за интензивни грижи е дадена в точка 4.2.3.

При пациенти на спонтанно дишане, скоростта на началната инфузия ремифентанил може да бъде намалена до 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , а впоследствие може да се повишава или намалява на всеки 5 минути на стъпки от 0,025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , за балансиране степента на аналгезия спрямо степента на потискане на дихателната функция.

При пациенти на спонтанно дишане, болус дозата за осигуряване на аналгезия не се препоръчва по време на постоперативния период.

#### Приложение посредством Таргет Контролирана Инфузия (ТКИ)

##### Индукция и поддържане на анестезията при пациенти на апаратна вентилация

Ремифентанил в ТКИ трябва да се използва заедно с интравенозно или инхалаторно прилаган хипнотик, при индукция и поддържане на анестезията при възрастни пациенти на апаратна вентилация (виж таблица 1 по-горе за мануално-контролирана инфузия). При едновременната употреба на такива продукти, адекватната аналгезия за начало на анестезията и операцията като цяло, могат да бъдат достигнати при таргетни нива на концентрация на ремифентанил в кръвта от 3 до 8  $\text{ng}/\text{ml}$ . Ремифентанил трябва да се титрира до постигане на индивидуален отговор при всеки пациент. За особено тежки хирургични интервенции, може да са необходими прицелни концентрации до 15  $\text{ng}/\text{ml}$ .



В препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително редуцира необходимото количество хипнотик за поддържане на анестезията. По тази причина, изофлуран и пропофол трябва да се прилагат точно както е препоръчано по-горе, за да се избегне усилване на хемодинамичните ефекти (хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вж. таблица 1 по-горе за мануално-контролирана инфузия).

Следващата таблица дава еквивалентната кръвна концентрация на ремифентанил, като използва ТКИ подход за различни скорости на мануално контролирана инфузия в стационарно състояние (*steady state*):

**Таблица 2. Концентрации на ремифентанил в кръвта (nanograms/ml) изчислени като се използва фармакокинетичния модел на Minto (1997) при пациент мъж с тегло 70 kg, ръст 170 cm, възраст 40 години, при различни скорости на мануално контролирани инфузии (micrograms/kg/min) в стационарно състояние.**

Скорост на инфузия на ремифентанил ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Кръвна концентрация на ремифентанил (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

Тъй като данните са недостатъчни, приложението на ремифентанил посредством контролирана инфузия при спонтанно дишащи пациенти по време на анестезия не се препоръчва.

Указания за спиране/продължаване на терапията по време на ранния постоперативен период  
Възстановяване на спонтанното дишане е вероятно да настъпи в края на операцията, при спиране на ТКИ или намаляване на прицелната концентрация, при изчислени дози на ремифентанил в диапазона от 1 до 2 ng/ml. Както и при Мануално Контролираната Инфузия, постоперативната аналгезия трябва да бъде осигурена преди края на операцията, с по-дълго действащи аналгетици (вижте също Указания за спиране на терапията в ранния следоперативен период в раздела по-горе за Мануално Контролирана Инфузия).

Тъй като данните са недостатъчни, приложението на ремифентанил посредством ТКИ в лечението на постоперативна аналгезия не се препоръчва.

#### **4.2.1.2. Педиатрични пациенти (на възраст между 1 и 12 години)**

Едновременното приложение на ремифентанил с индуктори не е било проучвано.

Употребата на ремифентанил за индукция на анестезия посредством ТКИ при пациенти на възраст между 1 и 12 години не се препоръчва, тъй като няма данни за тази група пациенти.

#### Поддържане на анестезията

За поддържане на анестезията се препоръчват следните дози ремифентанил (вижте таблица 3).

Таблица 3: Указания за дозиране при педиатрични пациенти (на възраст между 1 и 12 години)



*СЪПЪТСТВАЩ АНЕСТЕТИК	РЕМИФЕНТАНИЛ-БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ (µg/kg)	ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ РЕМИФЕНТАНИЛ (µg/kg/min)	
		Начална скорост	Поддържаща скорост
Халотан (начална доза 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 до 1,3
Севофлуран (начална доза 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 до 0,9
Изофлуран (начална доза 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 до 0,9

\*Едновременно прилаган с азотен оксид/кислород в съотношение от 2:1

Приложението на болус доза ремифентанил трябва да продължава не по-малко от 30 секунди. Операцията не трябва да започва поне 5 минути след началото на инфузията с ремифентанил, ако не е приложена съпътстваща болус доза. При изключителното приложение само на азотен оксид (70%), скоростта на инфузията с ремифентанил за поддържане на анестезията трябва да е между 0,4 и 3 µg/kg/min. Данните получени от възрастни пациенти показват, че 0,4 µg/kg/min може да е подходяща начална доза, въпреки че липсват специфични проучвания.

Педиатричните пациенти трябва да бъдат мониторирани, а дозата титрирана до достигане на необходимата дълбочина на аналгезията по време на операцията.

#### Съпътстваща терапия

В препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително намалява количеството на хипнотиците необходимо за поддържане на анестезията. По тази причина изофлуран, халотан и севофлуран трябва да се прилагат както е препоръчано по-горе, за да не се усилят хемодинамичните ефекти (хипотония и брадикардия) на ремифентанил. За съпътстващото приложение на други хипнотици, няма данни за препоръки за дозиране с ремифентанил (виж точката по-горе: *Приложение с Мануално Контролирана Инфузия (МКИ), Съпътстваща терапия*).

#### Указания за лечение на пациенти в ранния постоперативен период /Установяване на алтернативна аналгезия преди спиране приложението на ремифентанил:

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, в рамките на 5 до 10 минути след спирането му не се очаква наличие на остатъчна опиоидна активност. При пациенти, които подлежат на хирургична интервенция и при които се очаква постоперативна болка, аналгетиците трябва да се прилагат преди спиране на ремифентанил. За достигане на максималния ефект на дългодействащите аналгетици е необходимо достатъчно време. Изборът на аналгетик(ци), дозата и времето на приложение трябва да бъдат планирани предварително и индивидуално съобразени, така че да са подходящи за операцията на конкретния пациент и нивото на предвидените постоперативни грижи (вж. точка 4.4).

#### **4.2.1.3 Новородени и бебета (на възраст под 1 година)**

Фармакокинетичният профил на ремифентанил при бебета (под 1 годишна възраст) и новородени е подобен на установения при възрастни след корекция на различията в телесното тегло. Все пак, поради недостатъчните клинични данни, приложението на ремифентанил в тази възрастова група не се препоръчва.

#### **4.2.1.4 Специални групи пациенти**



За препоръките за дозиране при специалните групи пациенти (в старческа възраст, пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, пациенти подлежащи на неврохирургическа интервенция и ASA III/IV) вижте точка 4.2.

#### **4.2.2. Кардиохирургия**

##### Приложение посредством Мануално Контролирана Инфузия

За препоръките за дозиране при пациенти, на които предстои сърдечна операция, вижте таблица 4 по-долу:

Таблица 4: Указания за дозиране при анестезия по време на сърдечна операция

ПОКАЗАНИЕ	РЕМИФЕНТАНИЛ БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ С РЕМИФЕНТАНИЛ ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	
		Начална скорост	Типична скорост на инфузия
Индукция на анестезията	Не се препоръчва	1	–
Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти			
• Изофлиран (начална доза 0,4 MAC)	0,5 до 1	1	0,003 до 4
• Пропофол (начална доза 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,5 до 1	1	0,01 до 4,3
Продължаване на постоперативната аналгезия преди екстубирането	Не се препоръчва	1	0 до 1

##### Индукция на анестезията

След приложение на хипнотик за привеждане в безсъзнание, ремифентанил трябва да се прилага с начална скорост на инфузията от 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Употребата на болус инжекция ремифентанил по време на индукцията при пациенти, подлежащи на сърдечно-съдова операция не се препоръчва. Ендотрахеалната интубация трябва да се направи поне 5 минути след началото на инфузията.

##### Поддържане на анестезията

След ендотрахеална интубация, скоростта на инфузията с ремифентанил трябва да се титрира в зависимост от нуждите на пациента. Ако е необходимо, могат да се приложат допълнителни болус дози. На пациентите с висок сърдечно-съдов риск, като такива, на които предстои клапно протезиране или с ниска фракция на изгласване на лява камера, трябва да се прилага максимална болус доза от 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Тези препоръки за дозиране са валидни и по време на хипотермичен кардиопулмонален байпас (вж. точка 5.2).

##### Съпътстваща терапия

В препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително намалява количеството на хипнотичен продукт необходимо за поддържане на анестезията. По тази причина и когато се използва пропофол трябва да се прилагат както е препоръчано, за да се избегне усилване на



хемодинамичните ефекти (хипотония и брадикардия) на ремифентанил. Няма налични данни за препоръки за дозиране при едновременна употреба на други хипнотици с ремифентанил (виж в раздела по-горе: *Приложение посредством Мануално Контролирана инфузия (МКИ), Съпътстваща терапия*).

#### Указания за постоперативното лечение на пациента

##### Продължаване на ремифентанил постоперативно за осигуряване на аналгезия преди екстубиране

Препоръчва се при превеждането на пациента в зоната за постоперативни грижи, инфузията с ремифентанил да се поддържа със скоростта използвана по време на операцията. След превеждането му в тази зона, нивото на аналгезия и седация на пациента трябва да бъде стриктно мониторирано, а скоростта на вливане на ремифентанил да се адаптира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента (за допълнителна информация относно превеждането на интензивни грижи за пациента вижте точка 4.2.3).

##### Установяване на алтернативна аналгезия преди спиране на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, в рамките на 5 до 10 минути след спирането му не се очаква наличие на остатъчна опиоидна активност. Преди преустановяване на приложението на ремифентанил, предварително на пациентите трябва да бъдат приложени алтернативни аналгетични и седативни продукти, така че да се проявят терапевтичните им ефекти. По тази причина се препоръчва изборът на продукт(и), дозата и времето на приложението им да бъдат планирани преди изключването на пациента от апаратна вентилация.

##### Указания за преустановяване приложението на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, непосредствено след спиране на приложението му при пациенти със сърдечно-съдово заболяване са били докладвани хипертония, тремор и болка (вж. точка 4.8). С цел намаляване на риска от такива ефекти, преди спиране на инфузията с ремифентанил трябва да бъде приложена адекватна аналгетична терапия (както е описано по-горе). Скоростта на инфузията трябва да бъде намалявана с по 25% на интервали от 10 минути до спиране на вливането.

По време на изключването на вентилацията, инфузията с ремифентанил не трябва да се усилва, а само да се титрира, като се добавят алтернативни аналгетици. Хемодинамичните промени като хипертония и тахикардия да се лекуват с подходящи средства.

Когато като част от режима за преминаване на алтернативна обезболяваща терапия се прилагат други опиоидни аналгетици, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран. Ползата от осигуряването на подходяща постоперативна аналгезия трябва винаги да бъде балансирана спрямо потенциалния риск от потискане на дишането от тези продукти.

##### Приложение посредством Таргет Контролирана Инфузия (ТКИ)

##### Индукция и поддържане на анестезия

ТКИ с ремифентанил трябва да се прилага заедно с интравенозен или инхалаторен хипнотик по време на индукцията и поддържане на анестезията при възрастни пациенти на вентилация (вж. таблица 4 *Указания за дозиране при анестезия по време на сърдечна операция* в точка 4.2.2). При употребата на такива продукти за пациенти, подлежащи на сърдечна операция, адекватната аналгезия обикновено се постига в по-високата част от диапазона прицелни концентрации на ремифентанил в кръвта, спрямо използваните в общата хирургия. След титриране на ремифентанил до постигане на индивидуален отговор при всеки пациент, в клиничните изпитвания са били използвани кръвни концентрации не по-ниски от 200 ng/ml. В препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително намалява количеството на хипнотика необходимо за поддържане на анестезията. По тази причина изофлуран и пропофол трябва да се прилагат както е препоръчано, за да се предотврати усилване на хемодинамичните ефекти





(хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вж. таблица 4 *Указания за дозиране при анестезия по време на сърдечна операция по-горе*).

За информация относно концентрациите на ремифентанил в кръвта достигнати с Мануално Контролирана Инфузия, вижте таблица 2 *Концентрации на ремифентанил в кръвта (nanograms/ml) изчислени, като се използва фармакокинетичния модел на Minto (1997) в точка 4.2.1.1*

#### Указания за преустановяване/продължаване по време на ранния постоперативен период

При приключване на операцията когато се спира ТКИ инфузията или се намаляват прицелните концентрации, в изчислените концентрации на ремифентанил в диапазона от 1 до 2 ng/ml съществува вероятност от възстановяване на спонтанното дишане. Както и при мануално контролираната инфузия, преди края на оперативната интервенция трябва да се даде постоперативна аналгезия с по-дълго действащи аналгетици (вж. Указания за спиране на ремифентанил в точка 4.2.1.1).

Поради недостатъчно данни, приложението на ремифентанил посредством ТКИ за постоперативно обезболяване не се препоръчва.

### 4.2.3. Реанимация

#### 4.2.3.1 Възрастни

Ремифентанил може да се използва за обезболяване на пациенти на механична вентилация в условията на отделение за реанимация. Ако е необходимо, трябва да се прилагат и допълнително продукти със седативен ефект.

Ремифентанил е бил проучван при пациенти, нуждаещи се от интензивни грижи в добре контролирани клинични изпитвания продължили до три дни. Тъй като пациентите не са били проследявани след третия ден, няма доказателства за неговата безопасност и ефикасност при продължителна терапия. По тази причина, употреба за период по-дълъг от три дни не се препоръчва.

Поради липса на данни приложението на ремифентанил посредством ТКИ не се препоръчва при пациенти в отделения за реанимация (интензивни грижи).

Препоръчителната начална скорост на инфузията с ремифентанил при възрастни е 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) до 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Скоростта на приложение трябва да се повишава постепенно с 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) до достигане на желаната степен на седация и аналгезия. Между отделните корекции на дозата трябва да се осигури интервал от най-малко 5 минути. Степента на седация и аналгезия трябва внимателно да бъде мониторирана и оценявана редовно, и при необходимост скоростта на инфузията с ремифентанил да бъде коригирана. Ако е достигната скорост на вливане от 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h), а степента на седация не е задоволителна, се препоръчва започване на подходящ седативен продукт (вижте по-долу). Дозата на седативния продукт трябва да се титрира до получаване на задоволителна степен на седация. Допълнителното повишаване на скоростта на вливане на ремифентанил с по 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) може да се предприеме, ако съществува необходимост от допълнително обезболяване.

Таблицата по-долу обобщава началната скорост на приложение и типичния дозов интервал за осигуряване на аналгезия и седация при отделните пациенти:

Таблица 5: Указания за дозиране при употреба на ремифентанил в отделенията за реанимация (интензивни грижи)



ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ С РЕМИФЕНТАНИЛ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )	
Начална скорост	Дозов интервал
0,1 (6) до 0,15 (9)	0,006 (0,38) до 0,74 (44,4)

В отделенията за реанимация не се препоръчва приложението на болус дози ремифентанил.

Употребата на ремифентанил ще намали необходимите дози на други съпътстващи седативно действащи продукти. Типичните начални дози за такива продукти, ако приложението им е необходимо са дадени по-долу:

*Таблица 6: Препоръчителни начални дози на седативни продукти, ако са необходими*

Лекарствен продукт	Болус (mg/kg)	Скорост на приложение (mg/kg/h)
Пропофол	до 0,5	0,5
Мидазолам	До 0,03	0,03

За по-прецизна дозировка, седативните продукти не трябва да се прилагат като смес.

Допълнителна аналгезия за пациенти на вентилация, на които предстоят болезнени процедури

С цел осигуряване на допълнително аналгетично покритие на пациентите на вентилация, на които предстоят стимулиращи и/или болезнени процедури като ендотрахеална сукция, смяна на превръзки и физиотерапия, може да се наложи повишаване на скоростта на вливане на вече включена инфузия с ремифентанил. Препоръчително е да се поддържа скорост на прилагане на ремифентанил от 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) за поне 5 минути преди започване на стимулиращите процедури. На всеки 2 до 5 минути може да се предприема допълнително адаптиране на дозите с повишаване от 25% - 50% при очакване на или в отговор на допълнителна необходимост от обезболяване. За осигуряване на допълнително обезболяване по време на стимулиращи болезнени процедури са били използвани средна скорост на приложение от 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) и максимална 0,74  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ).

Установяване и поддържане на алтернативна аналгезия преди спиране на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, в рамките на 5 до 10 минути след спирането му, не се очаква наличие на остатъчна опиоидна активност, независимо от продължителността на инфузията. След приложение на ремифентанил може да се очаква потенциал за развитие на толеранс и хипералгезия. По тази причина, преди спиране приложението на ремифентанил на пациентите трябва да се прилагат алтернативни обезболяващи и седативни продукти, като се осигури достатъчно време за проявяване на терапевтичните им ефекти, като по този начин се предотврати появата на хипералгезия и придружаващи промени в хемодинамиката. Изборът на продукт(и), дозата и времето на приложението трябва да се планират преди спиране на приложението на ремифентанил. Дълго действащите аналгетици или интравенозните или локално действащи аналгетици, които могат да бъдат контролирани от персонала или пациента са алтернативи за аналгезия и трябва да се подбират внимателно в зависимост от нуждите на пациента.

Продължителното приложение на  $\mu$ -опиоидни аналгетици може да предизвика развитието на толеранс.

Указания за екстубиране и спиране на ремифентанил



За да се осигури гладък период на излизане от режима с ремифентанил, се препоръчва скоростта на приложението му да се титрира на стъпки от 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), за период от 1 час преди екстубирането.

След екстубиране, скоростта на приложение трябва да се намалява с по 25% на интервали от поне 10 минути до спиране на инфузията. По време на изключване на апаратната вентилация, инфузията с ремифентанил не трябва да бъде увеличавана. Може да се предприема само постепенно намаляване на скоростта, като се добавят, ако е необходимо алтернативни аналгетици.

При спиране на ремифентанил интравенозната канюла трябва да бъде почистена или отстранена, за да се предотврати случайното приложение.

Когато като част от режима за преминаване на алтернативна обезболяваща терапия се прилагат други опиоидни аналгетици, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран. Ползата от осигуряването на подходяща постоперативна аналгезия трябва винаги да бъде балансирана спрямо потенциалния риск от потискане на дишането от тези продукти.

#### **4.2.3.2 Педнатрични пациенти нуждаещи се от интензивни грижи**

Употребата на ремифентанил при деца и юноши нуждаещи се от интензивни грижи, не може да бъде препоръчана поради липса на данни за тази популация.

#### **4.2.3.3. Пациенти нуждаещи се от интензивни грижи с бъбречно увреждане**

При пациенти с бъбречно увреждане, включително след трансплантация на бъбрек, не се налага адаптиране на препоръчаните по-горе дози, макар че клирънсът на метаболитите на карбоксилните киселини е намален при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

### **4.2.4 Специални групи пациенти**

#### **4.2.4.1 Пациенти в старческа възраст (над 65 години)**

##### **Обща анестезия**

При приложението на ремифентанил на тази популация е необходима предпазливост. Началната доза ремифентанил прилагана на пациенти над 65 годишна възраст, трябва да е половината от препоръчителната доза за възрастни, като след това трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на всеки пациент, тъй като в тази популация е била наблюдавана повишена чувствителност към фармакодинамичните ефекти на ремифентанил. Това адаптиране на дозата е валидно за всички етапи от анестезията, включително индукцията, поддържане и ранен постоперативен период.

Поради повишената чувствителност на пациенти в старческа възраст към ремифентанил, когато този продукт се прилага посредством ТКИ, на тази популация началната прицелна концентрация трябва да е 1,5 до 4 ng/ml, с последващо титриране в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.

##### **Анестезия по време на сърдечна операция**

Не се налага намаляване на първоначалната дозировка (вж. точка 4.2.2)

##### **Интензивни грижи**

Не се налага намаляване на първоначалната дозировка (вж.точка "Интензивни грижи" по-горе).

#### **4.2.4.2 Пациенти с наднормено тегло**



При пациенти с наднормено тегло и приложение на ремифентанил посредством Мануално Контролирана Инфузия, се препоръчва дозировката на продукта да бъде намалена, като се има предвид идеалното телесно тегло, тъй като клирънсът и обемът на разпределение на ремифентанил корелират по-добре с идеалното телесно тегло отколкото с реалното такова.

Ако се изчислява обема на телесните мазнини (ОТМ) като се използва моделът на Minto, съществува вероятност при жени с индекс на телесната маса (ИТМ) над  $35 \text{ kg/m}^2$  и мъже с  $\text{ИТМ} > 40 \text{ kg/m}^2$ , ОТМ да бъде подценен. За да се предотврати субдозироване на такива пациенти, ремифентанил ТКИ трябва да се титрира внимателно до постигане на ефект при всеки пациент.

#### 4.2.4.3 Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на проведените проучвания досега, при пациентите с нарушена бъбречна функция, включително и такива в реанимация, не се налага адаптиране на дозата; макар че тези пациенти са с редуциран клирънс на карбоксилните метаболити.

#### 4.2.4.4 Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на началната доза в сравнение с употребяваната при здрави възрастни, тъй като фармакокинетичния профил на ремифентанил е непроменен при тази група пациенти. Все пак, пациентите с тежко чернодробно увреждане може да се малко по-чувствителни към респираторните ефекти на ремифентанил (вж. точка 4.4). Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани, а дозата на ремифентанил да се титрира съобразно индивидуалните нужди на пациента.

#### 4.2.4.5 Пациенти подлежащи на неврохирургическа интервенция

Ограниченият клиничен опит при пациенти подлежащи на неврохирургия е показал, че не са необходими специални препоръки за дозиране.

#### 4.2.4.6. ASA III/IV пациенти

##### Обща анестезия

Тъй като може да се очаква, че хемодинамичните ефекти на мощните опиоидни аналгетици ще са по-изразени при пациенти ASA III/IV, при прилагането на ремифентанил на тази популация е необходима предпазливост. Препоръчват се по-ниски първоначална доза и последващо титриране до получаване на ефект.

Тъй като данните са недостатъчни, за деца не могат да бъдат дадени препоръки за дозиране. При ТКИ и пациенти с ASA III или IV трябва да се използва по-ниска прицелна концентрация от 1,5 до  $4 \text{ µg/ml}$  и последващо титриране до получаване на ефект.

##### Анестезия при кардиохирургия

Не се налага намаляване на началната доза (вж. точка 4.2.2).

#### 4.2.5. Указания за скорост на инфузията на ремифентанил при Мануално Контролирана Инфузия

Таблица 7: Скорост на инфузията на ремифентанил (ml/kg/h)

Скорост на прилагане на лекарствен продукт (µg/kg/min)	Скорост на приложение (ml/kg/h) за разтвори с концентрации от			
	20 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	250 µg/ml



	1 mg/50ml	1 mg/40ml	1 mg/20ml	10 mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Не се препоръчва
0,025	0,075	0,06	0,03	Не се препоръчва
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

Таблица 8: Скорост на инфузията с ремифентанил (ml/h) за разтвор 20 µg/ml

Скорост на вливане (µg/kg/min)	Тегло на пациента (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

Таблица 9: Скорост на инфузията с ремифентанил (ml/h) за разтвор 25 µg/ml

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (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



Таблица 10: Скорости на инфузията с ремифентанил (ml/h) за разтвор 50 µg/ml

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (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

Таблица 11: Скорости на инфузията с ремифентанил (ml/h) за разтвор 250 µg/ml

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (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

#### 4.3 Противопоказания

Тъй като в тази форма Улремиф съдържа глицин, употребата му за епидурално и интратекално приложение е противопоказана (вж. точка 5.3).

Улремиф е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към ремифентанил, други производни на фентанил или към някое от помощните вещества на този продукт.

Ремифентанил е противопоказан за самостоятелно приложение за индукция на анестезия.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ремифентанил трябва да се прилага само при наличие на пълно оборудване за мониториране и поддържане на дихателната и сърдечно-съдова функция, и от лекари със специфични познания за употребата на анестетици, диагностициране и лечение на очакваните нежелани реакции на мощните опиоиди, включително кардио-пулмонална ресусцитация. Обучението им би следвало да включва осигуряване и поддържане на проходими дихателни пътища на пациента и асистирана вентилация. Тъй като са били на механична вентилация, пациентите в отделенията по реанимация не са били проучвани за период по-дълъг от три дни, поради което няма доказателства за безопасност и ефикасност за по-продължително лечение. По тази причина, по-продължителната употреба не се препоръчва при пациенти, подлежащи на интензивни грижи.

##### Бързо начало на действие

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, пациентите може бързо да излязат от анестезия и в рамките на 5 до 10 минути след спирането му не се очаква наличие на остатъчна опиоидна активност. По време на приложението на ремифентанил, който е  $\mu$ -опиоиден агонист трябва да се има предвид потенциалът за развитие на толеранс и хипералгезия. Затова преди спиране на приложението на ремифентанил, на пациентите трябва да бъдат дадени алтернативни продукти с аналгетично и седативно действие достатъчно рано, за да проявят терапевтичните си ефекти и за да се избегнат проявите на хипералгезия и съпътстващите промени в хемодинамиката. При оперирани пациенти, при които се очаква постоперативна болка, аналгетиците трябва да се приложат преди спиране на ремифентанил. Трябва да има достатъчно време за получаване на максималния ефект на дълго действащия аналгетик. Изборът на аналгетик трябва да е съобразен с операцията на конкретния пациент и постоперативното му състояние. Когато се прилагат други опиоидни аналгетици като част от режима за преминаване на алтернативно обезболяване, ефектите от постоперативната аналгезия трябва винаги да се съпоставят с потенциалния риск от потискане на дишането от такива продукти.

##### Спиране на лечението

Нечесто след внезапно спиране на ремифентанил и особено след продължително приложение за повече от 3 дни, са били докладвани симптоми на отнемане, които включват тахикардия, хипертония и възбуда. В такива случаи може да има ефект повторното започване на приложение и постепенното намаляване на инфузията. Употребата на Улремиф при пациенти в реанимация на механична вентилация, не се препоръчва за период по-продължителен от 3 дни.

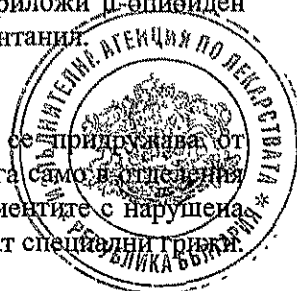
##### Мускулна ригидност – профилактика и лечение

В препоръчаните дози може да се появи мускулна ригидност. Както и при останалите опиоидни производни, честотата на мускулна ригидност е свързана с дозата и скоростта на приложение. Поради това, болусното инжектиране не трябва да бъде по-кратко от 30 секунди.

Предизвиканата от ремифентанил мускулна ригидност, трябва да се лекува в зависимост от клиничното състояние на пациенти с подходящи поддържащи мерки, включително поддържане на дихателната функция. Много силно проявената мускулна ригидност по време на индукция на анестезията трябва да се лекува с невромускулни блокери и/или допълнителни сънотворни (хипнотици). Мускулната ригидност наблюдавана при употребата на ремифентанил като обезболяващо може да се преодолее чрез спиране или намаляване на скоростта на приложение на ремифентанил. Изчезването на мускулната ригидност настъпва обикновено в рамките на няколко минути след спиране на инфузията. Алтернативно може да се приложи  $\mu$ -опиоиден антагонист, въпреки че това може да намали аналгетичния ефект на ремифентанил.

##### Потискане на дишането - превантивни мерки и лечение

Както при всички мощни опиоидни производни, дълбоката аналгезия се придружава от изразено потискане на дишането. Затова ремифентанил трябва да се прилага само в отделенията оборудвани за мониториране и лечение на респираторна депресия. За пациентите с нарушена белодробна функция и с тежко чернодробно увреждане, трябва да се полагат специални грижи.



Тази пациенти може да са леко по-чувствителни към депресивния ефект на ремифентанил по отношение на дишането. Те подлежат на непосредствено наблюдение и титриране на дозите на ремифентанил съобразно индивидуалните им нужди.

Подходящото лечение на развитата се респираторна депресия включва намаляване на скоростта на вливане с 50% или чрез временно спиране на инфузията. За разлика от другите аналози на фентанил, за ремифентанил не е установено, че води до рекурентна респираторна депресия дори след продължително приложение. Все пак, при наличие на смущаващи обстоятелства (напр. случайно приложение на болусни дози (вж. раздела по-долу) и съпътстващо прилагане на дълго действащи опиоиди), потискането на дишането може да се появи до 50 минути след спиране на инфузията. Тъй като постоперативното възстановяване може да бъде повлияно от много фактори, важно е преди пациента да бъде изведен от реанимация, същият да бъде в пълно съзнание и с адекватно спонтанно дишане.

#### Ефекти върху сърдечно-съдовата система

Хипотония и брадикардия, водещи до асистолия и сърдечен арест (вж. точки 4.5 и 4.8), могат да бъдат коригирани с намаляване скоростта на инфузията на ремифентанил или дозата на съпътстващия анестетик, или чрез интравенозно прилагане на течности, вазопресорни или антихолинергични продукти, ако е подходящо.

Възможно е пациентите с увреждания, с хиповолемия или в старческа възраст да са по-чувствителни към сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил.

#### Случайно приложение

В "мъртвото пространство" на интравенозната система и/или канюлата може да се съдържа достатъчно количество ремифентанил, което да предизвика потискане на дишането, апнея и/или мускулна ригидност, ако системата се промие с инфузионен разтвор или други лекарствени продукти. Това може да се избегне чрез приложение на ремифентанил посредством бързо течаща система или през интравенозна система специално определена за това, която се отстранява след спиране на ремифентанил.

#### Новородени и бебета

До момента липсват убедителни данни за приложението при новородени и бебета под 1 годишна възраст.

#### Злоупотреба с лекарства

Подобно на другите опиоиди, ремифентанил може да предизвика зависимост.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ремифентанил не се метаболизира от плазмената холинестераза, поради което взаимодействия с лекарства метаболизирани от този ензим не се очакват.

Както и при другите опиоиди когато се прилага посредством Мануално Контролирана Инфузия или ТКИ, ремифентанил намалява количеството или дозите на инхалаторните и интравенозни анестетици и необходимите по време на анестезията бензодиазепини (вж. точка 4.2). Ако дозите на прилаганите едновременно с него продукти, потискащи ЦНС не бъдат намалени, при пациентите може да се наблюдава повишена честота на нежеланите лекарствени реакции свързани с тези продукти. Информацията за лекарствени взаимодействия с други опиоиди по време на анестезията е много ограничена.

Сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил (хипотония и брадикардия) могат да се задълбочат при пациенти, получаващи и други потискащи сърдечната функция лекарствени продукти като бета-блокери и блокери на калциевите канали (вж. също точки 4.4 и 4.8).





## 4.6 Бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания за употребата на ремифентанил при бременни жени. Проучванията при животни са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При плъхове или зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти. Затова ремифентанил не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Профилът на безопасност на ремифентанил по време на раждане не е установен. Данните относно препоръчвана употреба на ремифентанил по време на раждане и секцио са недостатъчни. Ремифентанил преминава плацентарната бариера, а анализите на фентанил водят до потискане дишането на детето.

### Кърмене

Не е известно дали ремифентанил се екскретира в кърмата. Все пак, тъй като анализите на фентанил се екскретират в човешкото мляко, а свързани с ремифентанил вещества са били открити в млякото на плъхове след приложение на ремифентанил, е необходима предпазливост. Кърмещите майки трябва да спрат кърменето 24 часа след приложението на ремифентанил.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ремифентанил повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се очаква изписване скоро след приложението на ремифентанил, последващо лечение с анестетици, на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и да не работят с машини. Препоръчително е пациентаът да има придружител при прибирането си у дома и да избягва употребата на алкохол.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, дължащи се на ремифентанил са пряка проява на активността на  $\mu$ -опиоидните агонисти.

За класифициране на честота на нежеланите реакции е използвана следната конвенция:

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Много редки  $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инцидентите са описани по-долу по органи и системи:

### Нарушения на имунната система

**Редки:** при пациенти на ремифентанил и един или няколко анестетика са били докладвани реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

### Психиатрични нарушения

**Неизвестни:** зависимост

### Нарушения на нервната система

**Много чести:** ригидност на скелетната мускулатура

**Редки:** седация (при събуждане след обща анестезия)



### Сърдечни нарушения

Чести: брадикардия  
Редки: асистолия/сърдечен арест с предшестваща брадикардия при пациенти лекувани с ремифентанил в комбинация с други анестетици

### Съдови нарушения

Много чести: хипотония  
Чести: постоперативно развиваща се хипотония

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: остро потискане на дишането, апнея  
Нечести: хипоксия

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане  
Нечести: констипация

### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: пруритус

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: постоперативна треска  
Нечести: постоперативна болка

## 4.9 Предозиране

Подобно на всички мощни опиоидни аналгетици, предозирането може да се прояви с усилване на фармакологичните действия на ремифентанил. Благодарение на много кратката продължителност на действие на ремифентанил, потенциалът за опасни ефекти при предозиране е ограничен до периода непосредствено след приложението му. Реакцията на спиране на лекарството е бърза, с възстановяване на изходните характеристики в рамките на 10 минути.

При предозиране или подозирано предозиране, трябва да се предприемат следните мерки: спиране приложението на ремифентанил, осигуряване на проходимост на дихателните пътища, започване на асистирана или контролирана вентилация с кислород и подържане на адекватна сърдечно-съдова функция. Ако потискането на дишането е придружено от мускулна ригидност, може да е необходимо прилагането на невро-мускулен блокер с цел да се улесни асистираното или контролирано дишане. Могат да се използват интравенозно прилагани течности и вазопресорни агенти като поддържащи средства за лечение на хипотонията.

Може да се обсъди интравенозното приложение на антагонисти на опиоидите като налоксон, който е специфичен антидот, в допълнение към вентилацията за лечение на тежката депресия на дишането. Малко вероятно е това състояние да продължи повече от продължителността на действие на опиоидните агонисти.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоидни анестетици, АТС код: N01A H06



Ремифентанил е селективен  $\mu$ -опиоиден агонист с бързо начало и много кратка продължителност на действие.  $\mu$ -опиоидната активност на ремифентанил се антагонизира от наркотични антагонисти като налоксон.

Анализ на хистамина при пациенти и здрави доброволци е показал, че няма повишение на хистаминовите нива след приложение на ремифентанил в болус доза до 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След прилагане на препоръчаните дози ремифентанил, ефективният биологичен полуживот е 3-10 минути. Средният клирънс на ремифентанил при млади здрави възрастни е 40  $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ , централният обем на разпределение е 100  $\text{ml}/\text{kg}$ , а обемът на разпределение в стационарно състояние е 350  $\text{ml}/\text{kg}$ . Кръвните концентрации на ремифентанил са пропорционални на приложената в препоръчителния интервал доза. С всяко повишаване на скоростта на инфузията с 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , кръвната концентрация на ремифентанил ще се повишава с 2,5  $\text{ng}/\text{ml}$ . Ремифентанил се свързва в около 70% с плазмените протеини.

### Метаболизъм

Ремифентанил е естеразно-метаболизируем опиоид, който се метаболизира от неспецифични кръвни и тъканни естерази. Метаболизирането на ремифентанил води до образуване на един основен неактивен карбоксилен метаболит (1/4 600 част от активността на ремифентанил). Проучванията при хора са показали, че цялата фармакологична активност се свързва с изходното вещество. Активността на този метаболит няма клинично значение. Полуживотът на метаболита при здрави възрастни е 2 часа. Приблизително 95% от ремифентанил като карбоксилен метаболит се открива в урината на пациенти с нормална бъбречна функция. Ремифентанил не е субстрат на плазмената холинестераза.

### Преминаване в кърмата и през плацентарната бариера

В клинично изпитване проведено при хора, средните концентрации на ремифентанил у майки са били приблизително два пъти по-високи от тези намерени във фетусите. В някои случаи обаче, феталните концентрации са били сходни с тези при майката. Умбиликалното артерио-венозно съотношение на концентрациите на ремифентанил е било около 30%, което предполага метаболизъм на ремифентанил в новороденото. Свързани с ремифентанил материали преминават в млякото на кърмещи плъхове.

### Анестезия за кардиохирургията

Клирънсът на ремифентанил е бил понижен с около 20% по време на кардиопулмонален байпас в условията на хипотермия (28°C). Понижаването на телесната температура намалява клирънса с 3% на градус.

### Бъбречно увреждане

Бързото възстановяване след седация и аналгезия с ремифентанил не се повлиява от състоянието на бъбреците.

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя значително при пациенти с различни степени на бъбречно увреждане, дори и след прилагане в продължение на 3 дни в условията на отделение по реанимация.

Клирънсът на карбоксилния метаболит намалява при пациенти с бъбречно увреждане. Очаква се при пациенти в реанимация с умерено/тежко бъбречно увреждане, концентрацията на карбоксилния метаболит да е приблизително 100 пъти по-висока от нивото на ремифентанил в стационарно състояние. Клиничните данни са показали, че натрупването на метаболит не води до клинично значими  $\mu$ -опиоидни ефекти дори и след инфузия с ремифентанил в продължение на 3 дни. Понастоящем данните за безопасност и фармакокинетична активност на метаболитите след вливане на ремифентанил за повече от 3 дни липсват.

Няма доказателства, че ремифентанил се екстрахира по време на хемодиализа.



Карбоксилният метаболит се екстрахира по време на хемодиализа в около 25 – 35%. При пациенти с анурия, полуживотът на карбоксилния метаболит се удължава до 30 часа.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя при пациенти с тежко чернодробно увреждане, на които предстои чернодробна трансплантация или по време на операция за трансплантация на черен дроб при ахепаталната фаза. Пациентите с тежко чернодробно увреждане може да са малко по-чувствителни към депресивния ефект на ремифентанил върху дишането. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно мониторирани и дозата на ремифентанил да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

#### Педиатрични пациенти

Средният клирънс и обемът на разпределение в стационарно състояние на ремифентанил са повишени при по-малки деца и намалява при юноши до 17 годишна възраст. Елиминационният полуживот на ремифентанил при новородени не се различава съществено от този при здрави юноши. Промените в аналгетичния ефект след промяна в скоростта на приложение на ремифентанил са бързи и сходни с тези наблюдавани при млади здрави пациенти. Фармакокинетиката на карбоксилния метаболит при педиатрични пациенти между 2 и 17 години е сходна с тази наблюдавана при възрастни, след корекция според телесното тегло.

#### Пациенти в старческа възраст

Клирънсът на ремифентанил е леко забавен (приблизително с 25%) при пациенти в старческа възраст (над 65 години) в сравнение с младите пациенти. Фармакодинамичната активност на ремифентанил се повишава с нарастване на възрастта. Пациентите в старческа възраст имат EC50 за образуване на делта вълни на ЕЕГ, което е 50% по-ниско в сравнение с младите; по тази причина началната доза на ремифентанил трябва да се намали с 50% при пациенти в старческа възраст и след това внимателно да се повишава в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Остра токсичност

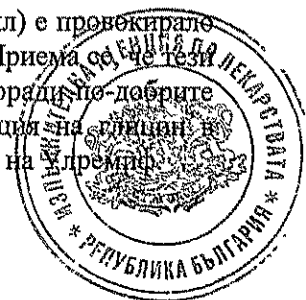
Очакваните признаци на  $\mu$ -опиоидна интоксикация са били наблюдавани при невентилирани мишки, плъхове и кучета след прилагането на много висока единична интравенозна болус доза ремифентанил. В тези проучвания, най-чувствителните видове, мъжките плъхове са преживели след приложението на 5 mg/kg.

Интракраниални кръвоизливи при кучета вследствие на хипоксия са се влошавали в рамките на 14 дни след спиране на ремифентанил.

#### Хронична токсичност

Болус дози ремифентанил прилагани на невентилирани плъхове и кучета са довели до потискане на дишането при всички дозови групи, както и до обратими интракраниални кръвоизливи при кучета. Последващото проучване е показало, че микрохеморагиите са резултат на хипоксията и не са специфични за ремифентанил. Мозъчните микрохеморагии не са били наблюдавани в проучвания с инфузионно приложение на невентилирани плъхове и кучета, тъй като тези проучвания са били проведени в дози, които не водят до тежко потискане на дишането. От предклиничните проучвания е ясно, че респираторната депресия и свързаните с нея усложнения са най-вероятната причина за потенциално сериозните нежелани реакции при хора.

Инtrateкалното приложение на кучета на глицинов разтвор (без ремифентанил) е провокирало възбуда, болка и дисфункция на задните крайници и нарушена координация. Приема се, че тези ефекти са вторични и се дължат на глицина, който е помощно вещество. Поради не-добрите буферни свойства на кръвта, по-бързото разреждане и ниската концентрация на опиоид в Улремиф, този факт няма клинично значение при интравенозното приложение на Улремиф.



### Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията за преминаване през плацентата проведени при плъхове и зайци са показали, че новородените са изложени на действието на ремифентанил и/или неговите метаболити по време на растежа и развитието. Свързани с ремифентанил вещества преминават в млякото на плъхове в лактация.

Установено е, че ремифентанил намалява фертилитета при мъжки плъхове, ако се прилага ежедневно чрез интравенозна инжекция в продължение на поне 70 дни, в доза от 0,5 mg/kg или приблизително 250 пъти над максималната препоръчителна доза за хора от 2 micrograms/kg. Фертилитета на женските плъхове не е бил променен при дози до 1 mg/kg когато се прилага за поне 15 дни преди забременяване. С ремифентанил в дози до 5 mg/kg за плъхове и 0,8 mg/kg за зайци, не са били наблюдавани тератогенни ефекти. Приложението на ремифентанил на плъхове по време на късна бременност и лактация в дози до 5 mg/kg интравенозно, не е имало съществен ефект върху преживяемостта, развитието или репродуктивните възможности на първото поколение.

### Генотоксичност

В серия от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност, не са били намерени факти потвърждаващи генотоксичен потенциал на ремифентанил с изключение на *in vitro* анализ за tk миши лимфом, което е дало положителен резултат с метаболитно активиране. Тъй като резултатите за миши лимфом не могат да бъдат потвърдени в друго *in vitro* или *in vivo* проучване, лечението с ремифентанил се счита, че не е генотоксично за пациентите.

### Канцерогенност

Дългосрочни проучвания за канцерогенност при животни не са провеждани с ремифентанил.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глицин

Хлороводородна киселина (E507) за корекция на pH

Натриев хидроксид (E524) за корекция на pH

### **6.2 Несъвместимости**

Улремиф не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези посочени в точка 6.6.

Не трябва да се добавя към инфузионен разтвор на Ringer лактат и глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Улремиф не трябва да се смесва с пропофол в един инфузионен разтвор. За съвместимостта при приложение през интравенозен катетър, моля вижте точка 6.6.

Прилагането на Улремиф в една и съща венозна система с кръв/серум/плазма не се препоръчва, тъй като неспецифичните естерази в кръвните компоненти може да доведат до хидролиза на ремифентанил до неговите неактивни метаболити.

Улремиф не трябва да се смесва с други лекарствени продукти преди приложение

### **6.3 Срок на годност**

Опакован за продажба:

Улремиф 1 mg: 2 години



Улремиф 2 mg: 2 години

Улремиф 5 mg: 2 години

*След разтваряне/разреждане:*

Химическата и физическа стабилност е била доказана за 24 часа при 25°C след първоначалното разтваряне с:

- Вода за инжекции
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) и инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)
- Ringer лактат за инжекции
- Ringer лактат и инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)

Химическата и физическа стабилност е била доказана за 24 часа при 25°C след допълнително разреждане с:

- Вода за инжекции
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) и инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)

Химическата и физическа стабилност е била доказана за 8 часа при 25°C след допълнително разреждане с:

- Ringer лактат за инжекции
- Ringer лактат и инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба на готовия за приложение продукт са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2-8°C, освен ако разтварянето/разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Всяка неизползвана част от продукта трябва да бъде унищожена.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разтворения / разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Улремиф 1 mg: 4 ml флакон от безцветно стъкло тип I, с бромбутилова гумена запушалка и бяла капачка.

Улремиф 2 mg: 6 ml флакон от безцветно стъкло тип I, с бромбутилова гумена запушалка и сива капачка.

Улремиф 5 mg: 12,5 ml флакон от безцветно стъкло тип I, с бромбутилова гумена запушалка и синя капачка.

Опаковки от 1 или 5 флакона.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Разтваряне:

Улремиф трябва да бъде подготвен за интравенозна употреба като се добави необходимия обем (вижте таблицата по-долу) от един от описаните разредители, за да се достигне концентрация от приблизително 1 mg/ml.

Количество	Обем на разредителя, който трябва да се добави	Концентрация на разрежения разтвор
Улремиф 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Улремиф 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Улремиф 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Разклатете до пълното разтваряне. Готовият разтвор трябва да бъде бистър, безцветен и без видими частици.

### Допълнително разреждане:

След разтваряне Улремиф 1 mg, 2 mg, 5 mg не трябва да се прилага без допълнително разреждане до концентрация от 20 до 250 µg/ml (50 µg/ml е препоръчителното разреждане за възрастни и 20 до 25 µg/ml за педиатрични пациенти на възраст на и над 1 година) с един от следните разтвори за интравенозно приложение описани по-долу.

За Таргет Контролирана Инфузия (ТКИ), препоръчителното разреждане на Улремиф е 20 до 50 µg/ml. Разреждането зависи от техническите възможности на инфузионното устройство и очакваните нужди на пациента.

За разреждане трябва да се използва един от следните разтвори:

- Вода за инжекции
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)
- Инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) и инжекционен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)

Освен това могат да се използват и следните интравенозни течности, ако се прилага през интравенозен катетър:

- Ringer лактат за инжекции
- Ringer лактат и инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)

Улремиф е съвместим с пропофол, ако се прилага през интравенозен катетър с голям дебит.

Да не се използват други разредители.

Преди приложение разтворът трябва да се инспектира визуално. Разтворът трябва да се използва, само ако е бистър и без видими частици.

В идеалния вариант, интравенозната инфузия на ремифентанил трябва да се приготви непосредствено преди приложение (вж. точка 6.3).

Съдържанието на флакона е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикалс България ЕООД  
ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1  
София 1124  
България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2010

