

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20150428

Разрешение № B6/HK/MP-59367

Освобождение № / 27-06-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремифентанил-Чайкафарма 5 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
Remifentanyl-Tchaikapharma 5 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ремифентанил-Чайкафарма 5 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 5 mg ремифентанил/remifentanyl (като ремифентанил хидрохлорид/remifentanyl hydrochloride)

След разтваряне, разтворът съдържа 1 mg/ml ремифентанил (като хидрохлорид), ако е приготвен според указанията (вижте точка 6.6).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор.
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ремифентанил е показан като аналгетично средство за използване по време на индукцията и/или поддържане на обща анестезия при стриктно наблюдение.

Ремифентанил е предназначен за осигуряване на аналгезия и седация на механично вентилирани пациенти на интензивни грижи на възраст над 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремифентанилът трябва да се прилага само при наличие на пълно оборудване за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция и от персонал, специално обучен за приложението на анестетични лекарства и подготвен да се справи с разпознаването и поведението при наличие на очакваните нежелани лекарствени реакции на мощните опиоиди, включително дихателна и сърдечна реанимация. Такова обучение трябва да включва установяването и поддържането на въздуховодните пътища на пациента и асистирана вентилация.

Продължителните инфузии на ремифентанил трябва да се прилагат с помощта на калибриран инфузионен апарат във високодебитен интравенозен път или през определен за целта интравенозен път. Тази инфузионна система трябва да бъде свързана с, или да бъде близо до венозната канюла, за да се сведе до минимум възможното „мъртво пространство“ (виж точка 6.6 за допълнителна информация, включително таблиците с примери за скоростта на инфузията според телесното тегло за подпомагане на титрирането на ремифентанил според анестезиологичните нужди на пациента).

Ремифентанил може да се прилага чрез таргетно-контролирана инфузия (TCI) с одобрен инфузионен апарат, с инкорпориран фармакокинетичен модел на Minto, с възможност за отчитане на възраст и телесно тегло, без мастната тъкан (LBM).



Необходимо е особено внимание, за да се предотврати запушването или разкачването на инфузионните линии и за адекватно почистване на линиите за отстраняване на остатъчното количество ремифентанил след употреба (вж. точка 4.4).

Ремифентанилът е предназначен само за интравенозно приложение и не трябва да се прилага чрез епидурална или интратекална анестезия (вижте точка 4.3).

Разреждане

Ремифентанил може след разтваряне да бъде допълнително разреден (виж точка 6.4 за условията на съхранение и 6.6 за препоръчани разтворители и инструкции за разтваряне/ разреждане на продукта преди приложение).

За мануално контролирана инфузия ремифентанил може да бъде разреден до концентрации от 20 до 250 micrograms/ml (50 micrograms/ml е препоръчителното разреждане при възрастни и от 20 до 25 micrograms/ml за педиатрични пациенти на възраст над 1 година).

За TCI препоръчаното разреждане на ремифентанил е от 20 до 50 micrograms/ml.

(Вижте точка 6.6 за допълнителна информация, включително таблиците за подпомагане на тритрирането на ремифентанил според анестезиологичните нужди на пациента).

Обща анестезия

Прилагането на ремифентанил трябва да бъде индивидуализирано въз основа на отговора на пациента. Специфични указания за дозиране на пациенти, подложени на сърдечна операция, са дадени по-долу, Анестезия за сърдечни операции.

Възрастни

Прилагане чрез мануално-контролирана инфузия (MCI)

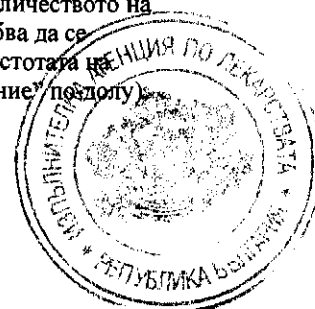
Следната таблица обобщава началните скорости на инфузия и диапазона на дозите.

УКАЗАНИЯ ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

ПОКАЗАНИЯ	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ (mcg/kg)	ПОСТОЯННА ИНФУЗИЯ (mcg/kg/min)	
		Начална скорост	Диапазон
Въвеждане в анестезия	1 (приложена за не по-малко от 30 сек.)	0.5 до 1	—
Поддържане на анестезия при пациенти на командно дишане			
• 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 mcg/kg/min)	0,5 до 1	0,25	0,05 до 2

Когато се прилага като болус инжекция за въвеждане в анестезия, ремифентанил трябва да се инжектира за не по-малко от 30 секунди.

При горепосочените препоръчителни дози, ремифентанил значително намалява количеството на сънотворно средство, необходимо за поддържане на анестезията. Поради това трябва да се приложат изофлуран и пропофол, както е препоръчано по-горе, за да се избегне честотата на хемодинамичните ефекти като хипотония и брадикардия (вж. „Съпътстващо лечение“ по-долу).



Индукция на анестезия

Ремифентанил трябва да се прилага съвместно със стандартна доза от сънотворно средство, като пропофол, натриев тиопентал или изофлуран. Приложението на ремифентанил след сънотворно средство ще намали честотата на поява на мускулна ригидност. Ремифентанил може да се приложи със скорост на инфузия от 0,5 до 1 micrograms/kg/min, с или без първоначална бавна болус инжекция от 1 microgram/kg приложена за не по-малко от 30 секунди. Ако се очаква ендотрахеална интубация след повече от 8 до 10 минути след началото на инфузията на ремифентанил, тогава болус инжекция не е необходима.

Поддържане на анестезия при вентиларни пациенти

След ендотрахеална интубация, скоростта на инфузията на ремифентанил трябва да се намали съгласно анестетичната техника, както е показано в горната таблица. Поради бързото начало и кратката продължителност на действие на ремифентанил, скоростта на прилагане по време на анестезията може да се титрира нагоре с 25% до 100% или надолу с 25% до 50%, на всеки 2 до 5 минути, за да се постигне желаното ниво на μ -опиоиден отговор. В отговор на лека анестезия, могат да се прилагат допълнителни бавни болус инжекции на всеки 2 до 5 минути.

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

При анестезирани пациенти със спонтанно дишане с проходими дихателни пътища може да се наблюдава респираторна депресия. Необходими са специални грижи за адаптиране на дозата спрямо нуждите на пациента и може да се наложи вентилация. Препоръчваната начална скорост на инфузия за допълнителна аналгезия при анестезирани пациенти със спонтанно дишане е 0,04 micrograms/kg/min с титриране до достигане на ефект. Проучен е диапазона на скорост на инфузия от 0,025 до 0,1 micrograms/kg/min.

Болус инжекции не се препоръчват при спонтанно дишащи анестезирани пациенти.

Ремифентанилът не трябва да се прилага като аналгетик при процедури, при които пациентите остават в съзнание или не получават никаква поддръжка на дихателните пътища по време на процедурата.

Съпътстващо лечение

Приложението на ремифентанил намалява количествата или дозите на инхалационните анестетици, сънотворни и бензодиазепини, необходими за анестезия (виж точка 4.5).

Дозите на следните лекарствени средства използвани при анестезията: изофлуран, тиопентал, пропофол и темазепам се понижават до 75%, когато се прилагат едновременно с ремифентанил.

Указания за преустановяване/продължаване на употребата през ранния следоперативен период

Поради много бързото спиране на действието на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяването на приложението. На пациенти, преминали хирургични процедури, за които се очаква наличие на следоперативна болка, трябва да се прилагат аналгетици преди преустановяването на ремифентанила. Трябва да се предвиди достатъчно време, за да се достигне максималния ефект на аналгетика с продължително действие. Изборът на аналгетик трябва да е подходящ за хирургичната процедура на пациента и нивото на следоперативни грижи.

Трябва да се внимава да се избегне непреднамерено прилагане на ремифентанила останал в интравенозните линии и в канюлите (виж точка 4.4).

В случай че, преди края на операцията, не е приложена по-дълго действаща аналгезия може да се наложи продължаване на прилагането на ремифентанил за поддържане на аналгезията непосредствено след операцията до достигане на максималното действие на по-дълго действащата аналгезия.



Указанията за осигуряване на аналгезия и седация на механично вентилирани пациенти на интензивни грижи са описани по-долу Реанимационни грижи.

При пациенти на спонтанно дишане, началната скорост на инфузия на ремифентанил може да се намали до 0,1 micrograms/kg/min и след това да се увеличава или намалява на всеки 5 минути с не повече от 0,025 micrograms/kg/min, за да се балансира степента на аналгезия и дихателната честота на пациента. Ремифентанил трябва да се използва само при наличие на пълно оборудване за мониториране и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция при непосредствено наблюдение от персонал, специално обучен за разпознаване и справяне с респираторните ефекти на мощните опиоиди.

При пациенти със спонтанно дишане не се препоръчват болус инжекции на ремифентанил за аналгезия по време на следоперативен период.

Приложение чрез таргет-контролирана инфузия (TCI)

Индукция и поддържане на анестезия при вентилирани пациенти:

Приложението на ремифентанил TCI трябва да се прилага съвместно с интравенозно или инхалаторно сънотворно средство по време на индукция и поддържане на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вижте таблицата по-горе „Указания за дозиране при възрастни“).

Във връзка с приложението на тези средства, подходяща аналгезия за индукция в анестезията и хирургията, може общо да се постигне с таргетни плазмени концентрации на ремифентанил в диапазон от 3 до 8 nanograms/ml. Ремифентанил трябва да се титрира до достигане на индивидуалния отговор на пациента. При някои специфични стимулиращи хирургични процедури може да се наложи достигане на таргетни плазмени концентрации до 15 nanograms/ml.

Ремифентанил, използван в препоръчаните по-горе дози, значително намалява количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезия. Поради това, изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано, за да се избегне увеличаване на честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вж. по-горе таблицата за мануално-контролирана инфузия и Съпътстващо лечение).

За информация за постигнатите кръвни концентрации на ремифентанил при ръчно контролирана инфузия виж. Таблица 6.

Няма достатъчно данни за да се направят препоръки за прилагане на TCI инфузия на спонтанно дишащи пациенти.

Указания за преустановяване/продължаване на употребата през ранния следоперативен период

В края на хирургичната операция, когато TCI инфузията се преустановява или таргетната концентрация е намалена, вероятността за възвръщане на спонтанното дишане при концентрации на ремифентанил в областта от 1 до 2 nanograms/ml. Както при мануално-контролираната инфузия, следоперативната аналгезия трябва да се установи преди края на хирургичната интервенция, с продължително действащи аналгетици (вижте Указания за преустановяване/продължаване на употребата през ранния следоперативен период в точката на Мануално-контролирана инфузия).

Тъй като няма достатъчно данни, не се препоръчва приложението на ремифентанил чрез TCI за следоперативна аналгезия.

Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 12 години)

Едновременното прилагане на ремифентанил с интравенозни индуциращи анестезия агенти не е проучено и поради това не се препоръчва.



Прилагането на ремифентанил чрез TCI не е проучвано при педиатрични пациенти и затова не се препоръчва при тези пациенти.

Когато ремифентанил се прилага като болус инжекция следва да се прилага в продължение на не по-малко от 30 секунди. Хирургичната интервенция не трябва да започва докато не отминат поне 5 минути от началото на инфузията с ремифентанил, ако не е приложена едновременно болус доза. При еднократно приложение на азотен оксид (70%) с ремифентанил, скоростта на инфузия за поддържане трябва да бъде между 0,4 и 3 micrograms/kg/min и въпреки че липсват специфични проучвания, данни, получени от приложение при възрастни пациенти предполагат, че 0,4 micrograms/kg/min е подходяща начална скорост. Педиатричните пациенти трябва да бъдат наблюдавани и дозата да се титрира до достигане на желаната дълбочина на аналгезия, подходяща за хирургична процедура.

Индукция на анестезия

Използването на ремифентанил за индуциране на анестезия при пациенти на възраст от 1 до 12 години не се препоръчва, тъй като няма налични данни при тази група пациенти.

Поддържане на анестезия

Препоръчват се следните дози ремифентанил за поддържане на анестезия:

УКАЗАНИЯ ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ (на възраст от 1 до 12 години)

*СЪПЪТСТВАЩО АНЕСТЕТИЧНО СРЕДСТВО	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ (micrograms/ kg)	ПОСТОЯННА ИНФУЗИЯ (micrograms/ kg/ min)	
		Начална скорост	Скорост
Халотан (начална доза 0,3MAC)	1	0,25	0,05 до 1,3
Севофлуран (начална доза 0,3MAC)	1	0,25	0,05 до 0,9
Изофлуран (начална доза 0,5MAC)	1	0,25	0,06 до 0,9

* едновременно приложение с азотен оксид/кислород в съотношение 2:1

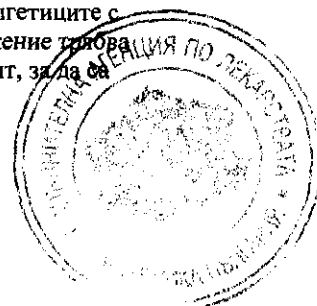
Съпътстващо лечение

При препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително намалява количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезия. Следователно, изофлуран, халотан и севофлуран трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне увеличаване на честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции, като хипотония и брадикардия. Няма налични данни за препоръчителни дози при едновременно приложение на други сънотворни средства, различни от посочените в таблицата с ремифентанил (виж по-горе, Възрастни/ Съпътстващо лечение).

Указания за поведение при пациенти в ранния следоперативен период/Установяване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на приложението на ремифентанил.

Поради много бързото начало на действието на ремифентанил, не се наблюдава остатъчна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяване на приложението. За тези пациенти, които са подложени на хирургични процедури, за които се очаква наличие на следоперативна болка, трябва да се приложат аналгетици преди преустановяването на приложението на ремифентанил.

Трябва да се остави достатъчно време, за да се достигне терапевтичният ефект на аналгетиците с продължително действие. Изборът на лекарство(а), дозировката и времето за приложение трябва да се планират предварително и трябва да се преценят индивидуално за всеки пациент, за да се



подходящи за хирургична процедура и очакваното ниво на следоперативни грижи (вж. точка 4.4).

Новородени и кърмачета (на възраст от 1 година):

Има ограничен опит от клинични проучвания с ремифентанил при новородени и кърмачета (на възраст под 1 година; вж точка 5.1). Фармакокинетичният профил на ремифентанил при новородени/кърмачета (на възраст по-малки от 1 година) е сравним с този при възрастни, след корекция за разликите в телесното тегло (вж точка 5.2). Въпреки това, поради липса на достатъчно клинични данни, не се препоръчва прилагането на ремифентанил в тази възрастова група.

Използва се за обща интравенозна анестезия (TIVA):

Има ограничен опит от клинични проучвания на ремифентанил за обща венозна анестезия при кърмачета (вж точка 5.1). Въпреки това, няма достатъчно клинични данни, за да се направят препоръки за дозиране.

Анестезия за сърдечни операции

Приложение чрез мануално-контролирана инфузия

УКАЗАНИЯ ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ АНЕСТЕЗИЯ ЗА СЪРДЕЧНИ ОПЕРАЦИИ

ПОКАЗАНИЕ	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ (micrograms/kg)	ПОСТОЯННА ИНФУЗИЯ (micrograms/kg/min)	
		Начална скорост	Диапазон
Индукция на анестезия	Не се препоръчва	1	-
Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти			
• Изцофлуран (начална доза 0,4MAC)	0,5 до 1	1	0,003 до 4
• Пропофол (начална доза 50 micrograms/kg/min)	0,5 до 1	1	0,01 до 4,3
Продължаване на следоперативната аналгезия, преди екстубация	Не се препоръчва	1	0 до 1

Индукционен период на анестезия

След приложение на сънотворно средство за постигане на загуба на съзнание, ремифентанил трябва да се прилага при начална скорост на инфузия 1 microgram/kg/min. Приложението на болус инжекции с ремифентанил по време на индукция в анестезия при пациенти с предстояща сърдечна операция не се препоръчва. Ендотрахеална интубация не трябва да започва, преди да преминат най-малко 5 минути след началото на инфузията.

Период на поддържане на анестезия

След ендотрахеална интубация скоростта на инфузия на ремифентанил може да се титрира нагоре с нарастване от 25 % до 100 % или надолу с намаление от 25 % до 50 % на всеки 2 до 5 минути според нуждите на пациента. Допълнителни бавни болус дози, прилагани за не по-малко от 30 секунди, могат също така да се дават на всеки 2 до 5 минути според нуждите.

При високорискови пациенти с кардиологични проблеми, като тези, подложени на клапанна хирургия или с влошена левокамерна функция трябва да се прилага максимална болус доза от 0,5 micrograms/kg. Тези препоръки за дозиране се прилагат и при кардиопулмонарен байпас, извършван в условия на хипертермия (вж точка 5.2).

Съпътстващо лечение



При препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително понижава количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезия. Поради това, изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне прекомерната дълбочина на анестезия. Няма налични данни за препоръчителни дози при едновременно приложение на други сънотворни с ремифентанил освен посочените по-горе в таблицата (вижте по-горе, Възрастни/ Съпътстващо лечение).

Указания за следоперативно инфузиране на пациента

Продължително следоперативно инфузиране на ремифентанил за осигуряване на аналгезия преди екстубация

Препоръчва се инфузията с ремифентанил да се поддържа със същата скорост като интраоперативната, както на финала на операцията, така и по време на трансфера на пациентите към следоперативното звено. Нивото на аналгезия и седирание на пациента трябва стриктно да се мониторира и скоростта на инфузията на ремифентанил да се коригира съобразно индивидуалните потребности на пациента (за допълнителна информация при пациенти в реанимация вж. Реанимационни грижи по долу).

Установяване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на приложението на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил няма остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяване на приложението му. Преди преустановяване на приложението на Ремифентанил-Чайкафарма, пациентите трябва да получат предварително алтернативни аналгетици и седативни средства, така че да се позволи терапевтичният ефект на тези аналгетици да се прояви. Поради това се препоръчва избора на лекарство(а), дозировката му/им и времето за приложение да се планират преди пациентът да се освободи от вентилационния апарат.

Указания за преустановяване на приложението на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на Ремифентанил- при пациенти с кардиологични проблеми са били докладвани хипертония, треперене и болки непосредствено след прекратяване приложението на ремифентанил (вж. точка 4.8). За да се сведе до минимум риска от възникване на подобни събития, трябва да се предприеме подходящата алтернативна аналгезия (както е описано по-горе) преди преустановяването на инфузията с ремифентанил. Скоростта на инфузия трябва да се редуцира на стъпки от по 25% на поне 10 минутни интервали до преустановяване на инфузията.

При освобождаване на пациента от вентилационния апарат инфузията с ремифентанил не трябва да се увеличава и трябва да се предвижда само низходящото титриране на дозата, допълнено, както се изисква, с прилагането на алтернативни аналгетици. Хемодинамичните промени, като хипертония и тахикардия трябва да се лекуват с подходящи алтернативни средства.

Пациентът трябва внимателно да се наблюдава в случай на прилагане на други опиоидни средства като част от схемата за преминаване към алтернативна аналгезия. Ползата от прилагането на адекватна следоперативна аналгезия трябва винаги да се съпоставя с потенциалния риск от респираторна депресия при прилагането на тези средства.

Приложение чрез таргетно-контролирана инфузия

Индукция и поддържане на анестезия

Таргетно-контролираната инфузия (TCI) с ремифентанил трябва да бъде провеждана съвместно с интравенозно или инхалаторно сънотворно средство по време на индукцията и поддържането на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вж таблицата под Анестезия за сърдечни операции/ Приложение чрез мануално-контролирана инфузия/ Указания за дозиране при анестезия за сърдечни операции). Във връзка с прилагането на тези средства, подходяща аналгезия в сърдечната хирургия обикновено се постига при по-високия край на диапазона на таргетни концентрации на ремифентанил в кръвта, отколкото използваните при общохирургични процедури. При титриране на ремифентанил спрямо индивидуалния отговор на пациента,



клинични проучвания са достигнали плазмени концентрации до 20 nanograms/ml. При препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително понижава количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезия. Следователно, изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне увеличаването на честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вж таблицата под Анестезия за сърдечни операции/ Приложение чрез мануално-контролирана инфузия/ Указания за дозиране при анестезия за сърдечни операции).

За информация за концентрациите на ремифентанил в кръвта постигнати чрез мануално-контролирана инфузия (виж. Таблица 6).

Указания за преустановяване/продължаване на приложението в ранния следоперативен период

В края на хирургичната интервенция, когато TCI инфузията се преустанови или таргетната концентрация се намали, спонтанното дишане се възстановява при концентрации на ремифентанил в областта между 1 до 2 nanograms/ml. Както мануално-контролирана инфузия, следоперативната аналгезия трябва да се започне преди края на хирургичната интервенция с дългодействащи аналгетици (вж. Указания за преустановяване на приложението на ремифентанил- под Приложение чрез мануално-контролирана инфузия).

Тъй като липсват достатъчно данни, приложението на ремифентанил- чрез TCI за следоперативна аналгезия не се препоръчва.

Реанимационни грижи

Ремифентанил може да се използва при механично вентилирани пациенти в реанимационни звена. При необходимост трябва да се използват допълнителни седативни средства.

В контролирани проучвания ремифентанил е изпитван при пациенти в реанимация до 3 дни. Тъй като пациентите не са проучвани след третия ден, няма установени данни за безопасност и ефикасност при по-продължително лечение. Следователно, не се препоръчва прилагането на ремифентанил в продължение на повече от три дни.

Поради липса на данни, приложението на ремифентанил чрез TCI не се препоръчва при пациенти в реанимационни звена.

При възрастни се препоръчва ремифентанил да се започне с начална скорост на инфузия от 0,1 micograms/kg/min (6 micograms/kg/h) до 0,15 micograms/kg/min (9 micograms/kg/h). Скоростта на инфузия трябва да се титрира на стъпки от 0,025 micograms/kg/min (1,5 micograms/kg/h), до достигане на желаното ниво на аналгезия. Трябва да има интервал от поне 5 минути между корекциите на дозата. Пациентът трябва внимателно да се мониторира, редовно да се преоценява и инфузионната скорост на ремифентанил- и съответно да се коригира. Ако се достигне инфузионна скорост 0,2 micograms/kg/min (12 micograms/kg/h), а желаното ниво на седирание не е постигнато се препоръчва да започне приложение на подходящо седативно средство (вж по-долу). Дозата на седативното средство трябва да се титрира, за да се постигне желаното ниво на седирание. Могат да бъдат направени по-нататъшни увеличения на скоростта на инфузия на ремифентанил на стъпки от 0,025 micograms/kg/min (1,5 micograms/kg/h), ако е необходима допълнителна аналгезия.

Следващата таблица обобщава началните скорости на инфузия и обичайните дозови граници за осигуряване на аналгезия при отделните пациенти:

УКАЗАНИЯ ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ПРИЛАГАНЕ НА РЕМИФЕНТАНИЛ В РЕАНИМАЦИОННИ ЗВЕНА:

ПОСТОЯННА ИНФУЗИЯ micograms/kg/min (micograms/kg/h)	
Начална скорост	Диапазон
0,1 (6) до 0,15 (9)	0,006 (0,36) до 0,74 (44,4)



Не се препоръчват болус дози от ремифентанил- в условията на лечение в реанимационни звена.

Употребата на ремифентанил- намалява нуждите от каквито и да било съпътстващи седативни средства. Обичайните начални дози на седативните средства, ако са необходимост са дадени по-долу.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ НАЧАЛНИ ДОЗИ НА СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА, ПРИ НЕОБХОДИМОСТ

Седативно средство	Болус (mg/kg)	Скорост на инфузия (mg/kg/h)
Пропофол	до 0,5	0,5
Мидазолам	до 0,03	0,03

За да могат да се титрират седативните средства, те не трябва да се прилагат като микстура.

Допълнителна аналгезия за вентилирани пациенти, подложени на болезнени процедури
Може да се наложи повишение на установената скорост на инфузия на ремифентанил, за да се осигури допълнителен аналгетик за вентилирани пациенти, подложени на стимулиращи и/или болезнени процедури като ендотрахеална аспирация, превързки за рани и физиотерапия. Препоръчва се скорост на инфузия на ремифентанил от най-малко 0,1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h), която да се поддържа на най-малко 5 минути преди началото на процедурата. Допълнителна корекция на дозата може да се прави на всеки от 2 до 5 минути на стъпки от 25% до 50% в очакване на/ или в отговор на допълнителни нужди от аналгезия. За осигуряване на допълнителна аналгезия по време на стимулиращи процедури е прилагана средна скорост на инфузия от 0,25 micrograms/kg/min (15 micrograms/kg/h), максимално 0,75 micrograms/kg/min (45 micrograms/kg/h).

Установяване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на приложението на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, не се наблюдава остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяване на приложението, независимо от продължителността на инфузията. Трябва да се имат предвид възможностите за развитие на толерантност и хипералгезия след приложение на ремифентанил. Следователно, преди преустановяването на приложение на ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативен аналгетик и седативни средства, за да се позволи на тези лекарствени продукти да проявят ефект и да се предотврати хипералгезията и съпътстващите хемодинамични промени. Дългодействащите аналгетици, интравенозните или локални аналгетици, които могат да се контролират от лекуващия екип или от пациента са алтернативни възможности за аналгезия и трябва да бъдат подбрани внимателно според нуждите на пациента. Препоръчително е средството(ата), дозата и времето на прилагане да са планирани преди прекратяване на ремифентанил. Продължителното приложение на μ -опиоидни агонисти може да предизвика развитие на толеранс.

Указания за екстубация и преустановяване приложението на ремифентанил

С цел да се осигури гладък преход от анестезията с ремифентанил се препоръчва скоростта на инфузия да се титрира постепенно от 0,1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h) в продължение на един час преди екстубацията.

След екстубацията, скоростта на инфузия трябва да се намали на степени от по 25% на интервали не по кратки от 10 минути, до преустановяването на инфузията. По време на освобождаването на пациента от вентилационния апарат, инфузията с ремифентанил не трябва да се увеличава, като трябва да се прилага само низходящо титриране, което при необходимост се допълва с приложение на алтернативни аналгетици.

При спиране на приложението на ремифентанил, интравенозната канюлата трябва да се почиства или отстрани, за да се предотврати последващо случайно повторно приложение.



Когато се прилагат други опиоидни средства като част от прехода на алтернативна аналгезия, пациента трябва внимателно да се наблюдава. Ползата от осигуряване на адекватна аналгезия трябва винаги да бъде оценявана спрямо потенциалния риск от респираторна депресия.

Педиатрични пациенти в реанимация

Приложението на ремифентанил при педиатрични пациенти под 18 годишна възраст в реанимационни звена не се препоръчва, тъй като няма данни при тази пациентска популация.

Пациенти с бъбречно увреждане в реанимация

При пациенти с бъбречни увреждания, включително тези, подложени на бъбречно-заместваща терапия, не се налагат промени в дозировката спрямо препоръчаните по-горе дози. Трябва да се има предвид, че при пациенти с увредена бъбречна функция, клирънс на метаболитите на карбоксилните киселини е намален (вж. точка 5.2).

Специални групи пациенти

Старческа възраст (над 65 години)

Обща анестезия

Началната доза на ремифентанил- приложена при пациенти на възраст над 65 години трябва да бъде наполовина от препоръчаната за възрастни пациенти и да се титрира според индивидуалните нужди на всеки пациент, защото е наблюдавана увеличена чувствителност към фармакодинамичните ефекти на ремифентанил сред тази популация. Тази корекция на дозата се отнася за приложението на лекарствения продукт по време на всички фази на анестезия, включително индукция, поддържане и ранен следоперативен период на аналгезия.

Поради повишена чувствителност на възрастните пациенти към ремифентанил, когато се прилага чрез TCI при тази популация, началната таргетна концентрация трябва да е 1,5 до 4 nanograms/ml с последващо титриране според индивидуалния отговор на пациента.

Сърдечна анестезия:

Не е необходимо понижаване на началната дозата (виж по-горе Анестезия за сърдечни операции).

Реанимационни грижи

Не е необходимо понижаване на началната дозата (виж по-горе Реанимационни грижи).

Пациенти с наднормено тегло

За мануално-контролирана инфузия се препоръчва при пациенти с наднормено тегло да се редуцира дозата на ремифентанил и да се базира на идеалното телесно тегло, тъй като клирънс и обема на разпределение на ремифентанил корелират по-добре при идеалното телесно тегло, отколкото при действителното такова.

При изчисление на телесното тегло без мазнини (LBM) по модела Minto, има вероятност LBM да бъде подценено при жени с индекс на телесната маса (BMI) по-голям от 35kg/ m² и при мъже с индекс на телесна маса по-голям от 40 kg/ m².

За да се избегне недостатъчното дозиране при тези пациенти, TCI на ремифентанил трябва да се титрира внимателно съобразно индивидуалния отговор на пациента.

Бъбречно увреждане

На базата на проведените към днешна дата проучвания не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и пациенти на интензивно лечение.

Чернодробно увреждане



Проучвания, проведени с ограничен брой пациенти с нарушена функция на черния дроб, не се свързват със специални препоръки за дозиране. Въпреки това пациентите с тежко чернодробно увреждане са малко по-чувствителни към респираторните потискащи ефекти на ремифентанил (вж. точка 4.4). Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно и дозата на ремифентанил трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Неврохирургия

Ограниченият клиничен опит при пациенти, подложени на неврохирургия показва, че не са необходими специални препоръки при предозирането.

Пациенти в ASA III/IV стадий

Обща анестезия:

Тъй като хемодинамичните ефекти на мощните опиоиди се очаква да бъдат по-изразени при пациенти в ASA III/IV стадий, употребата на ремифентанил при тази популация трябва да става с повишено внимание. При тези пациенти се препоръчва намаление на началната доза и последващо титриране до поява на ефект. Поради липса на достатъчно данни, не може да се даде препоръчителна дозировка при деца.

За TCI при пациенти в стадий ASA III/IV стадий трябва да се прилага по-ниска начална доза от 1,5 до 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}^2$ и впоследствие да се титрира до получаване на отговор.

Сърдечна анестезия

Не е необходимо намаляване на началната доза (виж по-горе Анестезия за сърдечни операции).

4.3 Противопоказания

Поради наличие на глицин в лекарствения продукт, Ремифентанил-Чайкафарма е противопоказан за епидурално и интратекално приложение.

Свръхчувствителност към активното вещество, други фентанилови аналози или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Ремифентанил-Чайкафарма е противопоказан за употреба като единствено средство за индукция на анестезия.

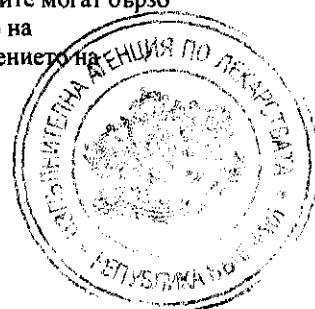
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ремифентанил трябва да се прилага само при наличие на пълно оборудване за мониторинг и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция и от персонал, специално обучен в приложението на анестетични лекарствени продукти и в разпознаването и лечението на очакваните нежелани реакции на мощните опиоиди, включително респираторна и сърдечна реанимация. Такова обучение трябва да включва интубиране и поддържане на дихателните пътища на пациента и асистирана вентилация. Тъй като механично вентилирани пациенти в реанимационни звена не са мониторираны за повече от три дни, няма данни за безопасността и ефикасността на лекарствения продукт при по-продължително лечение. Поради това не се препоръчва по-продължителна употреба при пациенти в реанимация.

Пациентите с известна свръхчувствителност към опиоиди от различен клас могат да проявят реакция на свръхчувствителност след прилагане на ремифентанил. Трябва да се внимава преди да се използва ремифентанил при тези пациенти.

Бързо преустановяване на действието/Преминаване към алтернативно аналгетично лечение

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил, пациентите могат бързо да излязат от анестезия, 5 до 10 минути след преустановяването на приложението на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност. По време на приложението на



ремифентанил, като μ -опиоиден агонист, трябва да се обърне внимание за възможността от развитие на толерантност, хипералгезия и хемодинамични промени. Поради това, достатъчно време преди преустановяване на приложението на ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативни аналгетични и седативни средства, за да се позволи терапевтичните ефекти на тези средства да се проявят и да се предотврати хипералгезията и съпътстващите хемодинамични промени.

На пациенти, подложени на хирургични процедури, при които се очаква следоперативна болка, трябва да се прилагат аналгетици преди преустановяване на приложението на ремифентанил. Необходимо е осигуряване на достатъчно време от прилагането до появата на максимален ефект на аналгетиците с продължително действие. Изборът на аналгетици трябва да бъде подходящ за хирургичната процедура на пациента и нивото на следоперативни грижи. Когато други опиоидни средства се прилагат като част от схемата за преминаване към алтернативна аналгезия, трябва винаги да бъде оценявана ползата от осигуряване на адекватна следоперативна аналгезия спрямо потенциалния риск от респираторна депресия, предизвикана от тези средства.

Риск от едновременна употреба със седативни лекарства като бензодиазепини или техни аналози

Едновременната употреба на ремифентанил и седативни лекарства като бензодиазепини или техни аналози може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на ремифентанил с тези седативни лекарства трябва да се осъществява при пациенти за които няма алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за предписване на ремифентанил със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратко. Пациентите трябва да се следят внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В това отношение силно се препоръчва да се информират пациентите и техните болногледачи, за да бъдат запознати с тези симптоми (виж. точка 4.5).

Преустановяване на лечението и синдром на отнемане

Многократното приложение на кратки интервали за продължителни периоди може да доведе до развитие на синдром на отнемане след прекратяване на лечението.

Симптоми след отнемане на Ремифентанил-Чайкафарма, включително тахикардия, хипертония и възбуда, са съобщавани с рядка честота при рязко спиране на лечението, по-конкретно след продължително приложение, надвишаващо 3 дни. В тези случаи добър ефект е докладван при повторно включване на инфузията и постепенно намаляване на дозата. Употребата на Ремифентанил-Чайкафарма при механично вентилирани пациенти в реанимационни звена не се препоръчва за лечение с продължителност повече от 3 дни.

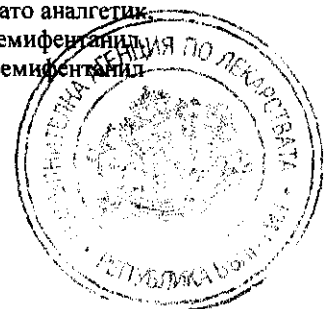
Некоректно приложение

Достатъчно количество ремифентанил може да е налично в „мъртвото пространство“ на интравенозния път и/или канюла, което може да предизвика респираторна депресия, апнея и/или мускулна ригидност ако интравенозния път се промие с интравенозни течности или други лекарства. Това може да се избегне чрез приложение на ремифентанил- през бързо течаща интравенозна система или през специално определена за това интравенозна система, която се отстранява при преустановяване на приложението на ремифентанил.

Мускулна ригидност – превенция и лечение

Прилагането на препоръчаните дози може да доведе до поява на мускулна ригидност. Както и при другите опиоиди, честотата на мускулна ригидност е свързана с дозата и със скоростта на приложение. Поради това, болус инжекции трябва да се прилагат за не по-малко от 30 секунди.

Мускулната ригидност предизвикана от ремифентанил трябва да се третира в контекста на клиничното състояние на пациента с подходящи поддържащи мерки, включително вентилаторно дишане. Повишената мускулна ригидност, настъпила по време на индукция в анестезия, трябва да бъде лекувана чрез приложение на невромускулни блокери и/или допълнителни сънотворни средства. Мускулна ригидност, наблюдавана при приложение на ремифентанил като аналгетик, може да се лекува чрез спиране или намаляване на скоростта на приложение на ремифентанил. Преодоляването на мускулната ригидност след преустановяване на инфузията с ремифентанил



става за минути. Алтернативно може да се приложи опионен антагонист, но това може да промени или отслаби аналгетичния ефект на ремифентанил.

Респираторна депресия – превантивни мерки и лечение

Както при всички мощни опиоиди, дълбоката анестезия се придружава от забележима респираторна депресия. Поради това ремифентанил трябва да се прилага само ако е налице оборудване за мониториране и лечение на респираторната депресия. Появата на респираторна депресия трябва да се лекува подходящо, включително чрез намаляване на скоростта на инфузия с 50% или чрез временно спиране на инфузията. За разлика от другите аналози на фентанила, за ремифентанил не е доказано, че причинява рекурентна респираторна депресия дори след продължително приложение. Тъй като много фактори могат да повлияят на следоперативното възстановяване е важно да се гарантира, че са постигнати пълно възвръщане на съзнанието и адекватно спонтанно дишане, преди пациента да бъде изписан от реанимационния сектор.

Сърдечно-съдови ефекти

Хипотонията и брадикардията могат рядко да предизвикат асистолия и сърдечен арест (вж точка 4.8) и могат да се овладеят чрез намаляване на скоростта на инфузия на ремифентанил, дозата на съпътстващите анестетици, или чрез използване на интравенозни течности, вазопресорни или антихолинергични средства в зависимост от случая.

Изтощени, хиповолемични и възрастни пациенти може да са по-чувствителни към сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил.

Новородени/кърмачета

Има ограничени данни при новородени/кърмачета на възраст под 1 година (вж точка 4.2 и 5.1).

Толерантност и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократно приложение на опиоиди може да се развие толерантност, физическа и психична зависимост и разстройство, дължащо се на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на опиоиди може да доведе до предозиране и/или до смърт. Рискът от развиване на OUD е повишен при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройство, дължащо се на употреба на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и личностни разстройства).

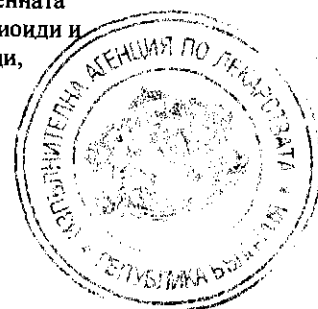
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ремифентанил не се метаболизира от плазмената холинестераза, поради това взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани от този ензим не се очакват.

Както и при други опиоиди, ремифентанил, независимо дали е приложен чрез мануално-контролирана инфузия или с инфузия ТСІ, понижава количествата или дозите на инхалационните и интравенозни анестетици, както и бензодиазепините, необходими за анестезия (вж точка 4.2, Дозировка и начин на приложение, Обща анестезия - Възрастни, Педиатрични пациенти и Анестезия за сърдечни операции). Ако дозата на едновременно приложени депресанти на централната нервна система не се намали, при пациентите може да се наблюдава повишена честотата на нежелани лекарствени реакции, свързани с тези лекарства.

Седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния депресиращ ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4). Съпътстващата употреба на опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) повишава риска от предозиране с опиоиди, респираторна депресия и смърт.



Едновременно приложение на ремифентанил със серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното поемане на серотонина и норепинефрина (SNRIs) или инхибитори на моноаминооксидазата (MAO инхибитори), може да повиши риска от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние. Трябва да се внимава при съпътстващата употреба с MAO инхибитори. Приложението на необратимите MAO инхибитори трябва да се спре най-малко 2 седмици преди употреба на ремифентанил.

Честотата на сърдечно-съдовите нежелани лекарствени реакции на ремифентанил (хипотония и брадикардия), може да се увеличи при пациенти приемащи едновременно сърдечно-съдови лекарства, като бета-блокери и блокери на калциевите канали.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни и добре контролирани изследвания при бременни жени. Ремифентанил не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали ремифентанил се екскретира в майчината кърма. Тъй като аналозите на фентанила се излъчват чрез майчината кърма, а производни на ремифентанил са открити в млякото на плъхове, след дозиране с ремифентанил, се препоръчва внимание при прилагането на лекарството, като кърмещите майки трябва да се съветват да спрат кърменето за 24 часа след приложение на ремифентанил.

За обобщение на резултатите от проучването за репродуктивна токсичност, вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност.

Раждане

Профилът на безопасност на ремифентанил по време на раждане не е установен. Няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата на ремифентанил по време на раждане и цезерово сечение. Ремифентанил преминава плацентарната бариера, а фентаниловите аналози могат да причинят респираторна депресия на плода. Ако въпреки това ремифентанил се приложи, пациентката и новороденото трябва да се наблюдават за признаци на прекомерна седация или респираторна депресия (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

След анестезия с ремифентанил пациентът не трябва да шофира или да работи с машини. Лекарят трябва да реши кога пациентът може да се върне към тези дейности. Препоръчително е пациентът да се придружава при завръщането си у дома и да избягва консумация на алкохолни напитки.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на ремифентанил се дължат на директното удължаване на действието на μ -опиоидните агонисти. Тези нежелани реакции отзвучават за минути след прекратяване или намаляване на скоростта на приложение на ремифентанил.

Използвана е следната терминология за класифициране на честотата на нежеланите реакции:

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).

Честотата на нежеланите реакции е представена по-долу по системи:

Нарушения на имунната система

Редки: Алергични реакции, включително анафилаксия, са били наблюдавани при пациенти, приемащи ремифентанил едновременно с едно или повече анестетични средства.

Психиатрични нарушения

С неизвестна честота: Лекарствена зависимост, синдром на отнемане

Нарушения на нервната система

Много чести: Ригидност на скелетната мускулатура

Редки: Седация (по време на възстановяване от обща анестезия)

С неизвестна честота: Гърчове

Сърдечни нарушения

Чести: Брадикардия

Редки: Асистолия/сърдечен арест с предходна брадикардия при пациенти, лекувани с ремифентанил в комбинация с други анестетици.

С неизвестна честота: Атриовентрикуларен блок, аритмия

Съдови нарушения

Много чести: Хипотония

Чести: Следоперативна хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Остра респираторна депресия, апнея, кашлица

Нечести: Хипоксия

Стомашно чревни нарушения

Много чести: Гадене, повръщане

Нечести: Запек

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Следоперативно треперене

Нечести: Следоперативни болки

С неизвестна честота: Лекарствена поносимост

Прекратяване на лечението

Симптомите, последвали след прекратяване на лечението с ремифентанил включват тахикардия, хипертония и възбуда. Наблюдават се рядко при рязко спиране, особено след продължително приложение на повече от 3 дни (виж точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението



полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Както при всички мощни опиоидни аналгетици, предозирането се проявява чрез удължаването на фармакологично предвидимото действие на ремифентанил. Поради много краткото време на действие на ремифентанил, възможностите за нежелани лекарствени реакции, дължащи се на предозиране са ограничени в ранния период след приложение на лекарствения продукт. Отговорът при спиране приложението на лекарството е бърз, с възвръщане към базовите параметри в рамките на десет минути.

В случай на предозиране или съмнение за предозиране, трябва да се предприемат следните действия: преустановяване на приложението на Ремифентанил-Чайкафарма, поддържане на проходими дихателни пътища, започване на асистирано дишане или контролирана вентилация с кислород и поддържане на адекватна сърдечно-съдова функция.

Ако нарушеното дишане е свързано с мускулна ригидност, може да се наложи приложение на невромускулни блокери, за да се улесни асистираното или контролирано дишане. Могат да се приложат интравенозно течности и вазопресорни средства за лечение на хипотонията, както и други подпомагачи мерки.

Интравенозен опиоиден антагонист, като налоксон може да се приложи, като специфичен антидот в допълнение към вентилационното подпомагане за лечение на тежка дихателна депресия. Няма вероятност продължителността на респираторната депресия след предозиране с Ремифентанил-Чайкафарма да надвиши продължителността на действие на опиоидния антагонист.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоидни анестетици, АТС код: N01AH06

Ремифентанилът е селективен μ -опиоиден агонист с бързо начало и много кратка продължителност на действие. μ -опиоидната активност на ремифентанил се антагонизира от наркотични антагонисти, като налоксон.

Изследванията на нивото на хистамин при пациенти и здрави доброволци са показали, че то не се покачва след приложение на ремифентанил в болус дози до 30 *micrograms*/ kg.

Новородени/кърмачета (на възраст под 1 година):

В рандомизирано (съотношение 2:1, ремифентанил:халотан), отворено, паралелно-групово, многоцентрово проучване при 60 кърмачета и новородени на възраст по-малка или равна на 8 седмици (средна възраст 5,5 седмици) с физикален статус ASA I-II, които са били подложени на пилоромиотомия, ефикасността и безопасността на ремифентанил (прилаган като първоначална непрекъсната инфузия от 0,4 *micrograms*/kg/min при допълнителна промяна на дозата или скоростта на инфузия) са сравнени с халотан (прилаган при 0,4% с допълнително увеличение, ако е необходимо). Поддържане на анестезията е постигнато чрез допълнително прилагане на 70



% азотен оксид (N₂O) и 30% кислород. Времето за възстановяване е по-добро при групата на ремифентанил в сравнение с групата на халотан (незначително).

Приложение при обща венозна анестезия – деца на възраст от 6 месеца до 16 години.

Обща интравенозна анестезия (TIVA) с ремифентанил при детска хирургия е била сравнена с инхалационна анестезия в три рандомизирани, отворени проучвания.

Резултатите са обобщени в следната таблица:

Хирургическа интервенция	Възраст (год.), (бр.)	Проучвано състояние (поддръжка)	Екстубация (min) (средно стандартно отклонение (SD))
Хирургия на долен коремен дял/ Урологична хирургия	0,5-16 (120)	Обща интравенозна анестезия: пропофол (5 - 10 mg/kg/h) + ремифентанил (0,125 - 1,0 micrograms/kg/min)	11,8 (4,2)
		Инхалационна анестезия: севофлуран (1,0 - 1,5 MAC) и ремифентанил (0,125 - 1,0 micrograms/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
УНГ хирургия	4-11 (50)	Обща интравенозна анестезия: пропофол (3 mg/kg/h) + ремифентанил (0,5 micrograms/kg/min)	11 (3,7)
		Инхалационна анестезия: смес десфлуран (1,3 MAC) и N ₂ O	9,4 (2,9) Незначимо
Обща или УНГ хирургия	2-12 (153)	Обща интравенозна анестезия: ремифентанил (0,2 - 0,5 micrograms/kg/min) + пропофол (100 - micrograms/kg/min)	Сравними времена за екстубация (въз основа на ограничени данни)
		Инхалационна анестезия: севофлуран (1 - 1,5 MAC) + N ₂ O	

В проучването при хирургия на долен коремен дял/ урологична хирургия, сравняващо ремифентанил/пропофол с ремифентанил/севофлуран, хипотензия се наблюдава значително по-често при ремифентанил/севофлуран, а брадикардията се появява значително по-често при ремифентанил/пропофол. В проучването при УНГ-хирургия, сравняващо ремифентанил/пропофол с десфлуран/азотен оксид, значително по-висока сърдечна честота се наблюдава при пациенти приемащи десфлуран/азотен оксид в сравнение с ремифентанил/пропофол и с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

След приложение на препоръчаните дози на ремифентанил, времето му на полуживот е около 3-10 минути.

Средните стойности на клирънс на ремифентанил при млади, здрави, индивиди е 40 ml/min/kg, централният обем на разпределение е 100 ml/kg, а обема на разпределение в равновесно състояние е 350 ml/kg. При деца на възраст от 1 до 12 години клирънсът на ремифентанил и обемът на разпределение намаляват с увеличаване на възрастта. Стойностите на тези параметри при новородени са приблизително два пъти по-големи от тези при здрави млади възрастни индивиди.

Концентрациите на ремифентанил в кръвта са пропорционални на приложената доза в препоръчания дозов интервал. За всеки 0,1 micrograms/ kg/ min увеличение в скоростта на интравенозната инфузия, кръвната концентрация на ремифентанил ще се повиши до 2, 5 nanograms/ ml.

Ремифентанил е приблизително 70% свързан с плазмените протеини.



Биотрансформация

Ремифентанил е естеразно метаболизиран опиоид, който се метаболизира от неспецифични кръвни и тъканни естерази. Метаболизмът на ремифентанил води до образуването на есенциално неактивен метаболит на карбоксилната киселина (със сила равна на 1/4600 от силата на ремифентанила).

Времето на полуживот на метаболита при здрави възрастни индивиди е 2 часа.

Приблизително 95% от ремифентанил под формата на метаболит на карбоксилна киселината се открива в урината. Ремифентанил не е субстрат за плазмената холинестераза.

Преминаване през плацентарната бариера и майчиното мляко

При клинични проучвания при хора е установено, че средните концентрации на ремифентанил при майката са средно два пъти по-високи от тези наблюдавани при плода. В някои случаи обаче, концентрациите при плода са сходни с тези при майката. Умбиликалното артерио-венозно съотношение на концентрациите на ремифентанил е около 30 %, което предполага метаболизъм на ремифентанил при новородените.

Анестезия по време на сърдечна операция

Клирънсът на ремифентанил се редуцира с около 20% по време на кардио-пулмонарен байпас в условията на хипотермия (28°C). Понижението на телесната температура намалява клирънса с 3% на всеки градус по Целзий.

Бъбречно увреждане

Бързото възстановяване от седиранието и аналгезията с ремифентанил, не се повлиява от бъбречния статус.

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя съществено при пациенти с различна степен на увреждане на бъбречна функция, дори след приложение до 3 дни в условията на реанимационни грижи.

Клирънсът на метаболита на карбоксилната киселина е намален при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти в реанимация с умерено/ тежко бъбречно увреждане, концентрацията на метаболита на карбоксилната киселина се очаква да надвиши 250 пъти нивото на ремифентанил при равновесно състояние. Клиничните данни показват, че натрупването на метаболита не води до клинично значими μ -опиоидни ефекти дори след приложение на инфузии на ремифентанил с продължителност до 3 дни при тези пациенти.

Няма доказателства, че ремифентанил се извлича по време на бъбречно заместителна терапия.

Метаболита на карбоксилната киселина се отстранява по време на хемодиализа около 25 – 35%.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичния профил на ремифентанила не се променя при пациенти с тежко чернодробно увреждане, очакващи чернодробна трансплантация, или по време на ахепаталната фаза на чернодробната трансплантационна хирургия. Пациентите с тежко чернодробно увреждане могат да са малко по-чувствителни към потискане на дихателните функции на ремифентанил. Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно, като дозата на ремифентанил трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Педнатрични пациенти

Средния клирънс и обема в равновесно състояние на разпределение на ремифентанил са увеличени при по-малки деца и намаляват до нивата на млади здрави възрастни към 17 годишна възраст.

Елиминационният полуживот на ремифентанила при новородените не се различава значително от този на млади здрави възрастни.

Промените в аналгетичното действие след промени на скоростта на инфузията на ремифентанил са бързи и подобни на тези, наблюдавани при млади здрави възрастни. Фармакокинетиката на



метаболизма карбоксилна киселина при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 17 години, е сходна с тази, наблюдавана при възрастни, след коригиране за разлики в телесното тегло.

Старческа възраст

Клирънсът на ремифентанила е леко редуциран (приблизително с 25%) при пациенти в старческа възраст (> 65 години) в сравнение с този при млади пациенти. Фармакодинамичната активност на ремифентанил се повишава с напредване на възрастта. Пациенти в старческа възраст имат ремифентанил EC_{50} за образуване на делта вълни на електроенцефалограмата (ЕЕГ), която е с 50% по-ниска, отколкото при младите пациенти, затова, първоначалната доза ремифентанил трябва да бъде намалена с 50% при пациенти в старческа възраст и след това внимателно да се титрира съобразно индивидуалните нужди на пациента.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Инtrateкалното приложение на глицинов разтвор без ремифентанил на кучета предизвиква възбуда, болка и дисфункция на задните крайници и нарушена координация. Смята се, че тези ефекти са вторични и се дължат на глицина, който е помощно вещество. Глицинът е често използвано помощно вещество при интравенозни продукти и това проучване няма значение за интравенозното приложение на ремифентанил.

Ремифентанил, подобно на други опиоидни агонисти, води до увеличаване на продължителността на потенциала на действие (APD) в изолирани кучешки влакна на Пуркине. При ремифентанил ефектите са наблюдавани при концентрации 1 μM или по-високи (по-високи от плазмените концентрации, наблюдавани в клиничната практика). Няма ефекти при концентрация от 0,1 μM . Основния метаболит на ремифентанила няма ефект върху ADP до максималната тествана концентрация от 10 μM .

Проучванията за репродуктивна токсичност

Ремифентанил понижава фертилитета на мъжки плъхове, приложен дневно чрез интравенозна инжекция в доза от 0,5 mg/kg за най-малко 70 дни, или приблизително 250 пъти максималната препоръчителната болус доза от 2 micrograms/kg при хора. Фертилитетът на женски плъхове не се повлиява при дози до 1 mg/kg, приложени най-малко 15 дни преди оплождането. Не се наблюдават таратогенни ефекти на ремифентанил в дози до 5 mg/kg при плъхове и 0,8 mg/kg при зайци. Приложението на ремифентанил при плъхове в периода на късна бременност и лактация в дози до 5 mg/kg интравенозно няма значим ефект върху преживяемостта, развитието или репродуктивните възможности на първото поколение (F1).

Генотоксичност

Ремифентанил не показва генотоксична активност в бактерии и в клетки от костния мозък на плъх или мишка *in vivo*. Въпреки това, положителен отговор се наблюдава *in vitro* в различни системи от клетки на бозайници в условия на метаболитна активация. Тази активност се наблюдава само при концентрации над три пъти по-високи от терапевтичните нива в кръвта.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

6.2 Несъвместимости

Ремифентанилът не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.

Не трябва да се смесва с разтворите за инжекции Рингер лактат или с инжекция на Рингер лактат и 5 % декстроза.



Ремифентанилът не трябва да се смесва с пропофол в един и същ разтвор за интравенозно приложение.

Не се препоръчва въвеждането на ремифентанил през една и съща интравенозна линия с кръв/серум/плазма.

Неспецифичните естерази в кръвните продукти могат да доведат до хидролиза на ремифентанил до неактивен метаболит.

Ремифентанил-Чайкафарма не трябва да се смесва с други терапевтични средства преди прилагането му.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне и разреждане е доказана 24 часова химическа и физическа стабилност при температура 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на този, който го прилага и нормално този срок не трябва да бъде повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен ако разтварянето е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ремифентанил-Чайкафарма 5 mg е опакован в безцветни стъклени (тип I) флакони от 6 ml с хлоробутилова запушалка с алуминиева обкатка и предпазно капаче, поставени в картонена кутия по 5 флакона с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ремифентанил-Чайкафарма трябва да бъде подготвен за интравенозно прилагане чрез добавяне на определен обем (както е посочено в таблицата по-долу) от посочения по-долу разтворител за получаване на изходен разтвор с концентрация от приблизително 1mg/ml.

Лекарствен продукт	Обем на разтворителя	Концентрация на изходния разтвор
Ремифентанил-Чайкафарма 5 mg	5 ml	1 mg/ml

След разтваряне трябва да се оцени визуално (доколкото позволява флакона) за наличие на твърди частици, потъмняване или повреда на флакона. При откриване на подобни промени разтворът трябва да се изхвърли. Крайният разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

За мануално-контролирана инфузия, Ремифентанил-Чайкафарма трябва да се прилага след допълнително разреждане на изходния разтвор до концентрации от 20 до 250 micrograms/ml (50 micrograms/ml е препоръчително разреждане за възрастни и 20 до 25 micrograms/ml за педиатрични пациенти на и над 1 година).

За таргетно-контролирана инфузия (TCI), Ремифентанил-Чайкафарма трябва да се приложи след допълнително разреждане на изходния разтвор до концентрация от 20 до 50 micrograms/ml. Разреждането трябва да се адаптира към техническото оборудване на инфузионната система и очакваните нужди на пациента.

Разредения разтвор е само за еднократна употреба.



За разреждане трябва да се използват някои от следните интравенозни разтвори, описани по-долу:

Вода за инжекции

Глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инжекции

Глюкоза 50 mg/ml (5%) и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекции

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции

Натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) разтвор за инжекции

След разреждане, разтворът трябва да се оцени визуално за да се гарантира, че е бистър, безцветен и практически без твърди частици, както и че флакона няма повреда. При установяване на промени разтворът трябва да се изхвърли.

Ремифентанил-Чайкафарма е съвместим със следните интравенозни разтвори, когато се прилагат чрез интравенозен катетър:

Рингер лактат разтвор за инжекции

Рингер лактат и Глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инжекции.

Ремифентанил-Чайкафарма е съвместим с пропופол, когато се прилага чрез интравенозен катетър.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Следващите таблици дават указания за скоростта на инфузия на Ремифентанил-Чайкафарма при мануално-контролирана инфузия.

Таблица 1. Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/kg/h)

Скорост на доставяне на лекарствения продукт (micrograms/kg/min)	Скорост на инфузия (ml/kg/h) за разтвори с концентрации от			
	20 micrograms/ml 1 mg/50 ml	25 micrograms/ml 1 mg/40 ml	50 micrograms/ml 1 mg/20 ml	250 micrograms/ml 10 mg/40 ml
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 2. Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор 20 micrograms/ml



Скорост на инфузия (micrograms/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 3. Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор 25 micrograms/ml

Скорост на инфузия (micrograms/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 4. Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор 50 micrograms/ml

Скорост на инфузия (micrograms/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

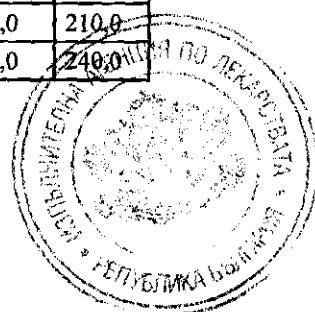


Таблица 5. Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор 250 micrograms/ml

Скорост на инфузия (micrograms/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

На следващата таблица са представени еквивалентните кръвни концентрации на ремифентанил чрез използването на TCI метод за различни мануално-контролирани скорости на инфузия при равновесно състояние.

Таблица 6. Кръвни концентрации на ремифентанил (nanograms/ml) оценени чрез фармакокинетичен модел на Minto (1997) при 40 годишен пациент от мъжки пол с тегло 70 kg и ръст 170 cm, за различни мануално-контролирани скорости на инфузия (micrograms/kg/min) при равновесно състояние.

Скорост на инфузия (micrograms/kg/min)	Концентрация на ремифентанил в кръвта (nanograms/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г.М.Димитров”№1, гр. София, 1172, България
тел.: 02/962 54 54
факс: 02/960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20150428

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



Дата на първо разрешаване: 14.12.2015 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2022

