

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремифентанил-Чайкафарма 5 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
Remifentanil-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/remifentanil* (като ремифентанил хидрохлорид/*remifentanil 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 на механично вентилирани пациенти на интензивни грижи на възраст над 18 години и повече.

Ремифентанил-Чайкафарма не е показан за употреба за следоперативно обезболяване или за употреба по време на анестезия със спонтанна вентилация, докато не стане налична допълнителна информация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремифентанил трябва да се прилага само в болнични условия, при наличие на напълно оборудвана среда за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция, както 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 установяване и поддържане на проходимостта на дихателните 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 близо до венозната канюла и да бъде заредена, за да се сведе до минимум възможното „мъртво пространство“ (вж. 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).

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150428
Разрешение №	
BG/MA/MP -	21609 / 03-04-2026
Одобрение №	/



Трябва да се внимава да се избегне запушване или прекъсване на инфузионните линии и те да бъдат правилно промити, за да се отстрани остатъчното количество ремифентанил след употреба (вж. точка 4.4).

Ремифентанил е предназначен само за интравенозно приложение и не трябва да се прилага чрез епидурална или интратекална инжекция (вж. точка 4.3).

Разреждане

Ремифентанил може да бъде допълнително разреден след разтваряне (вж. 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).

Обща анестезия

Прилагането на ремифентанил трябва да бъде индивидуализирано въз основа на отговора на пациента.

Възрастни

Следната таблица обобщава началните скорости на инжектиране/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 чрез бавна 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).

Няма налични данни за препоръки за дозиране при едновременна употреба на други хипнотици, различни от изброените в таблицата с Ремифентанил-Чайкафарма.

Индукция на анестезия

Ремифентанил трябва да се прилага с намалена доза сънотворно средство, като пропофол, тиопентал или изофлуран, за индукция на анестезия. Ремифентанил може да се приложи съ



скорост на инфузия от 0,5 до 1 micrograms/kg/min, с или без първоначална бавна болусна инжекция от 1 microgram/kg, приложена за не по-малко от 30 секунди. Ако ендотрахеалната интубация ще се извърши повече от 8 до 10 минути след началото на инфузията на ремифентанил, тогава болус инжекция не е необходима.

Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти

След ендотрахеална интубация скоростта на инфузията на ремифентанил трябва да се намали съгласно анестезиологичната техника, както е показано в горната таблица. Поради бързото начало и краткото 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, за не по-малко от 30 секунди, на всеки 2 до 5 минути.

Съпътстващо лечение

Ремифентанил намалява количествата или дозите на инхалационните анестетици, сънотворни и бензодиазепини, необходими за анестезия (вж. 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

Поради много бързото прекратяване на действието на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяването на приложението. При пациенти, преминали хирургични процедури, за които се очаква наличие на следоперативна болка, трябва да се прилагат аналгетици преди преустановяването на ремифентанил. 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.

Указания за употреба при механично вентилирани пациенти в интензивно отделение са описани по-долу Реанимационни грижи.

Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 12 години)

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

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

Когато ремифентанил се прилага чрез болус инжекция, следва да се прилага в продължение на не по-малко от 30 секунди. Хирургичната интервенция не трябва да започва по-рано от 5 минути след началото на инфузията с ремифентанил, ако не е приложена едновременно болус доза.



еднократно приложение на азотен оксид (70%) и ремифентанил, типичните скорости на поддържаща инфузия трябва да бъдат между 0,4 и 3 micrograms/kg/min, като въпреки че не са провеждани специфични проучвания, данните за възрастни 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.

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 ефекти, 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 прекратяване 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 аналгетичите 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 са подходящи за хирургична процедура и очакваното ниво на следоперативни грижи (вж. точка 4.4).

Новородени и кърмачета (на възраст под 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 под 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

Възрастни

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			
• Изофлуран (начална доза 0,4MAC)	0,5 до 1	1	0,003 до



• 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 от 1 microgram/kg/min. Прилагането 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 се извършва по-рано от 5 минути след началото на инфузията.

Период на поддържане на анестезия

След ендотрахеална интубация скоростта на инфузия на ремифентанил може да се титрира според нуждите на пациента. Могат също да се прилагат допълнителни бавни болус дози, ако е необходимо. При високорискови пациенти с кардиологични проблеми, като тези, подложени на влошена левокамерна функция, трябва да се прилага максимална болус доза от 0,5 micrograms/kg. Тези препоръки за дозиране се прилагат и при кардиопулмонален 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 увеличаване на хемодинамичните ефекти, като хипотония и брадикардия. 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).

Продължаване на ремифентанил за осигуряване на аналгезия преди екстубация

Препоръчва се инфузията на ремифентанил да се поддържа на крайната интраоперативна скорост по време на трансфер на пациента към следоперативния сектор за наблюдение. При пристигане в тази зона, 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 ремифентанил

Поради много бързото прекратяване на действие на ремифентанил не се наблюдава остатъчна активност в рамките на 5 до 10 минути след преустановяване на приложението. Преди преустановяване на приложението на Ремифентанил-Чайкафарма, пациентите трябва да получат предварително алтернативни аналгетици и седативни средства с достатъчно време, за да настъпи терапевтичният им ефект. Препоръчва се избора на лекарство(а), дозата 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 прекратяване на действие на Ремифентанил-Чайкафарма 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 интервали от поне 10 минути 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 употребата на тези средства.

Педиатрични пациенти

Няма достатъчно данни, за да се направят препоръки за дозиране при сърдечни операции при деца.

УПОТРЕБА В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

Ремифентанил може да се използва за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти в реанимационни звена на възраст над 18 години. При необходимост трябва да се използват допълнителни седативни средства.

Безопасността и ефикасността на ремифентанил при механично вентилирани пациенти в интензивно отделение са установени от добре контролирани клинични проучвания за продължителност до 3 дни (вж. Пациенти с бъбречно увреждане в реанимация и точка 5.2). Следователно не се препоръчва прилагането на ремифентанил в продължение на повече от три дни.

При възрастни се препоръчва ремифентанил да се започне с начална скорост на инфузия от 0,1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h) до 0,15 micrograms/kg/min (9 micrograms/kg/h). Скоростта на инфузия трябва да се титрира на стъпки от 0,025 micrograms/kg/min (1,5 micrograms/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 micrograms/kg/min (12 micrograms/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 micrograms/kg/min (1,5 micrograms/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 micrograms/kg/min (micrograms/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 ще намали нуждите от каквито и да било съпътстващи седативни средства. Обичайните начални дози на седативните средства, при 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 се осигури отделно титриране на съответните лекарствени средства, седативните агенти не трябва да се приготвят като една смес в една и съща инфузионна торбичка.

Допълнителна аналгезия при вентилирани пациенти, подложени на болезнени процедури
 Може да се наложи повишаване 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, превръзки на рани и физиотерапия. Препоръчва се скорост на инфузия на ремифентанил от поне 0,1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h), която да се поддържа поне 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 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 прекратяване 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. След приложение на ремифентанил трябва да се има предвид възможността за развитие на толерантност, хипералгезия и свързани с тях хемодинамични промени при употреба в интензивно отделение (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“). Следователно, преди преустановяването на приложение на ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативен аналгетик и седативни средства, за да се предотврати хипералгезията и съпътстващите хемодинамични промени. Тези средства трябва да се приложат достатъчно рано, за да настъпи техният терапевтичен ефект. Възможностите за аналгезия включват дългодействащи аналгетици, интравенозни или локални аналгетици, които могат да се контролират от лекуващия екип или от пациента. Тези методи трябва винаги да се титрират според индивидуалните нужди на пациента при намаляване на инфузията на ремифентанил. Препоръчително е средство(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 на приложението на ремифентанил

С цел да се осигури гладък преход от анестезията с ремифентанил се препоръчва скоростта на инфузия да се титрира постепенно до 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 25% през 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 канюла трябва да се почисти 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

Няма налични данни за употреба при педиатрични пациенти.

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, клирънсът на метаболита на карбоксилната киселина 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.

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

Препоръчва се при пациенти с наднормено тегло да се редуцира дозата на ремифентанил и да се базира на идеалното телесно тегло, тъй като клирънса и обема на разпределение на ремифентанил корелират по-добре при идеалното телесно тегло, отколкото при действително такова.

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



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.

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 (вижте Предклинични данни за безопасност).

Свръхчувствителност към активното вещество, други фентанилови аналози или към някои 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. Употребата на ремифентанил при пациенти в интензивно отделение на механична вентилация не се препоръчва за продължителност на лечението повече от 3 дни.

Бързо преустановяване на действието/Преминаване към алтернативно аналгетично лечение

Поради много бързото прекратяване на действието на ремифентанил, в рамките на 5 до 10 минути след преустановяването на приложението на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност. На пациенти, подложени на хирургични процедури, при които се очаква следоперативна болка, трябва да се прилагат аналгетици преди преустановяване на приложението на ремифентанил. Трябва да се обърне внимание за възможността от развитие на толерантност, хипералгезия и свързани хемодинамични промени, когато се използва в отделение за интензивно лечение (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). Преди преустановяване на ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативни аналгетични и седативни средства. Трябва да се предвиди достатъчно време, за да се достигне терапевтичният ефект на продългодействащия аналгетик.

Изборът на лекарство(а), дозата и времето на приложение трябва да бъдат планирани предварително и индивидуално съобразени, за да бъдат подходящи за хирургичната процедура на пациента и очакваното ниво на следоперативни грижи. Когато други опиоидни средства се прилагат като част от схемата за преминаване към алтернативна аналгезия, ползата от осигуряване на адекватна следоперативна аналгезия винаги трябва да бъде балансирана 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 с тези седативни лекарствени продукти трябва да се осъществява при пациенти, за които няма алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за едновременно предписване на ремифентанил със седативни лекарства, трябва да се



използва най-ниската ефективна доза, а 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 (вж. точка 4.5).

Пациенти с известна свръхчувствителност към опиоиди от различен клас могат да проявят реакция на свръхчувствителност след приложение на ремифентанил. При тези пациенти трябва да се проявява повишено внимание преди употребата на ремифентанил (вж. точка 4.3).

Преустановяване на лечението и синдром на отнемане

Многократното приложение на кратки интервали в продължение на дълги 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.

Мускулна ригидност – превенция и лечение

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

Мускулната ригидност, предизвикана от ремифентанил трябва да се третира в контекста на клиничното състояние на пациента с подходящи поддържащи мерки. Повишената мускулна ригидност, настъпила по време на индукция в анестезия, трябва да бъде лекувана чрез приложение на невромускулни блокери и/или допълнителни сънотворни средства. Мускулната 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 опиоиден 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. Особено внимание трябва да се обръща при пациенти с дихателна дисфункция. 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 повторна респираторна депресия дори след продължително приложение. Въпреки това, тъй като много фактори могат да повлияят на следоперативното възстановяване, е важно да се гарантира, че е постигнато пълно възвръщане на съзнанието и адекватно спонтанно дишане, преди пациента да бъде изписан от реанимационния сектор.

Сърдечно-съдови ефекти

Рискът от сърдечно-съдови ефекти като хипотонията и брадикардията, които рядко могат да предизвикат асистолия или сърдечен арест (вж. точки 4.5 и 4.8), които могат да се овладеят чрез намаляване на скоростта на инфузия на ремифентанил, или дозата на съпътстващите анестетици, или чрез използване на интравенозни течности, вазопресори или антихолинергични средства в зависимост от случая.

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



Неправилно приложение

Достатъчно количество от 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 бързотечаща интравенозна система или чрез отделна (самостоятелна) интравенозна система, която се отстранява при преустановяване на приложението на ремифентанил.

Новородени/кърмачета

Има ограничени данни относно употребата при новородени/кърмачета на възраст под 1 година (вж. точки 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 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/сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка 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, намалява дозите на инхалационните и интравенозни анестетици, както и бензодиазепините, необходими за анестезия (вж. точка 4.2). Ако дозите на едновременно прилаганите депресанти на централната нервна система не се намалят, при пациентите може да се наблюдава повишена честота 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.

Едновременното 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 моноаминоксидазата (MAO инхибитори), може да повиши риска от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние. Трябва да се внимава при съпътстващата употреба с MAO инхибитори. Необратимите MAO инхибитори трябва да се прекратят най-малко 2 седмици преди употреба на ремифентанил.

Сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил (хипотония и брадикардия- вж. точки 4.4 и 4.8), може да се увеличи при пациенти приемащи едновременно сърдечно-съдови лекарства, като бета-блокери и блокери на калциевите канали.

След прилагане на ремифентанил е препоръчително да се избягва употребата на алкохол.

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.

Раждане и цезарово сечение

Няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата на ремифентанил по време на раждане и цезарово сечение. Известно е, че ремифентанил преминава през плацентарната бариера и 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).

Кърмене

Не е известно дали ремифентанил се екскретира в майчината кърма. Въпреки това, тъй като аналозите на фентанила се отделят чрез майчината кърма и ремифентанил свързани вещества са открити в млякото на пълхове след дозиране с ремифентанил, кърмещите майки трябва да бъдат посъветвани да прекратят кърменето за 24 часа след приложение на ремифентанил.

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.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с 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.

С неизвестна честота: Анафилактичен шок

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: Констипация

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Пруритус

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

Симптоми

Както при всички мощни опиоидни аналгетици, предозирането се проявява чрез удължаване на фармакологичното предвидимо 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 на приложението на лекарството е бърз, с възвръщане към базовите параметри в рамките на десет минути.



Овлабяване

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 интравенозни течности и вазопресорни средства за лечение на хипотонията, както и други подпомагащи мерки.

Интравенозното приложение на опиоиден антагонист, като налоксон може да се приложи, като специфичен антидот за овлабяване на тежка дихателна депресия и мускулна ригидност. 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

Ремифентанил 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 например налоксон.

Изследванията на нивата на хистамин при пациенти и здрави доброволци са показали, че те не се покачват 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 млади кърмачета и новородени на възраст ≤ 8 седмици (средна възраст 5,5 седмици) с физикален статус ASA I-II, които са били подложени на пилоромиотомия, е оценена ефикасността и безопасността на ремифентанил (прилаган като първоначална непрекъсната инфузия от 0,4 micrograms/kg/min плюс допълнителни дози или промени в скоростта на инфузия при необходимост) в сравнение с халотан (прилаган при 0,4% с допълнително увеличение, ако е необходимо). Поддържане на анестезията е постигнато чрез допълнително прилагане на 70% азотен оксид (N_2O) и 30% кислород. Времето за възстановяване е по-добро при групата на ремифентанил в сравнение с групата на халотан (незначително).

Приложение при обща интравенозна анестезия (TIVA) – деца на възраст от 6 месеца до 16 години.

Обща интравенозна анестезия (TIVA) с ремифентанил в детската 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/	0,5-16 (120)	TIVA: пропофол (5 - 10 mg/kg/h) + ремифентанил (0,125 - 1,0 micrograms/kg/min)	11,8 (4,2)



Урологична хирургия		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)	TIVA: 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)	TIVA: ремифентанил (0,2 – 0,5 micrograms/kg/min) + пропофол (100 – 200 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, хипотонията се наблюдава значително по-често при пациенти получавали ремифентанил/севофлуран, докато брадикардията се появява значително по-често при ремифентанил/пропофол. В проучването при УНГ-хирургия, сравняващо ремифентанил/пропофол с десфлуран/смес с азотен оксид, значително по-висока сърдечна честота се наблюдава при пациенти приемащи десфлуран/смес с азотен оксид в сравнение с ремифентанил/пропофол и с базовите стойности.

5.2 Фармакокинетични свойства

След приложение на препоръчителните дози на ремифентанил, времето му на полуживот е около 3-10 минути. Средните стойности на клирънса на ремифентанил при млади здрави индивиди е 40 ml/min/kg, централният обем на разпределение е 100 ml/kg, а обемът на разпределение в равновесно състояние е 350 ml/kg. Концентрациите на ремифентанил в кръвта са пропорционални на приложената доза в препоръчителния 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, който при кучета е 1/4600 от потентността на ремифентанил. Проучвания при хора показват, че цялата фармакологична активност е свързана с изходното (непроменено) вещество. Следователно активността на този метаболит няма клинично значение. Времето на полуживот на метаболита при здрави възрастни индивиди е 2 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция времето за 95% елиминиране на основния метаболит на ремифентанил чрез бъбреците е приблизително 7–10 часа. Ремифентанил не е субстрат за плазмената холинестераза.

Преминаване през плацентата и майчиното мляко

Проучвания на плацентарното преминаване при плъхове и зайци показват, че потомството е изложено на ремифентанил и/или неговите метаболити по време на растеж и развитие. Веществата, свързани с ремифентанил, преминават в млякото на кърмещи плъхове. В клинично проучване при хора, концентрацията на ремифентанил в кръвта на плода е била приблизително 50% от тази в майчината кръв. Умбиликалното артерио-венозно съотношение на концентрациите на ремифентанил е около 30%, което предполага метаболизиране на ремифентанил при новородените.

Анестезия по време на сърдечна операция



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

Бъбречно увреждане

В клиничните проучвания до момента бързото възстановяване след аналгезия с ремифентанил не изглежда да се влияе от бъбречния статус.

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя съществено при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, 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 в състояние на равновесие при някои пациенти. 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 отстранява по време на бъбречна заместителна терапия.

Метаболита на карбоксилната киселина се отстранява по време на хемодиализа около 30%.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремифентанила не се променя при пациенти с тежко чернодробно увреждане, очакващи чернодробна трансплантация, или по време на анхепатичната фаза на чернодробната трансплантация. 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, а дозата на ремифентанил да се титрира според индивидуалните нужди на пациента.

Педиатрични пациенти

Средният клирънс и обема в равновесното 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 ремифентанил при новородени не се различава значително от този на млади здрави възрастни.

Промените в аналгетичното действие след промяна на скоростта на инфузията на ремифентанил са бързи и подобни на тези, наблюдавани при млади здрави възрастни. Фармакокинетиката на метаболита 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 ремифентанил е леко редуциран 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

Остра токсичност

Очаквани признаци на интоксикация с μ -опиоиди са наблюдавани при невентилирани мишки, плъхове и кучета след приложение на големи единични интравенозни болусни дози ремифентанил. При тези проучвания най-чувствителният вид, мъжкият плъх, е оцелял след



прилагане на 5 mg/kg. Мозъчните микрокръвоизливи, предизвикани от хипоксия, наблюдавани при кучета, са били обратими в рамките на 14 дни след приключване на приложението.

Хронична токсичност

Болус дози ремифентанил, прилагани на невентилирани плъхове и кучета, водят до респираторна депресия във всички дозови групи, както и до обратими вътречерепни кръвоизливи при кучетата. Последващи изследвания показват, че микрокръвоизливите са резултат от хипоксия и не са специфични за ремифентанил. Мозъчни микрокръвоизливи не са наблюдавани при инфузионни проучвания при невентилирани плъхове и кучета, тъй като тези проучвания са проведени при дози, които не предизвикват тежка респираторна депресия.

От предклиничните проучвания може да се заключи, че респираторната депресия и свързаните с нея последствия са най-вероятната причина за потенциално сериозни нежелани събития при хора.

Инtrateкалното приложение на глицинов разтвор без ремифентанил при кучета предизвиква възбуда, болка, дисфункция и нарушена координация на задните крайници. Смята се, че тези ефекти са вторични и се дължат на глицина, който е помощно вещество. Поради по-добрите буферни свойства на кръвта, по-бързото разреждане и ниската концентрация на глицин в състава на Ремифентанил-Чайкафарма, тази находка няма клинично значение при интравенозното приложение на Ремифентанил-Чайкафарма.

Проучванията за репродуктивна токсичност

Ремифентанил понижава фертилитета при мъжки плъхове след ежедневно инжектиране в продължение на поне 70 дни. Не е доказана доза без ефект. Фертилитетът при женски плъхове не се повлиява. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Приложението на ремифентанил при плъхове през късната бременност и лактация не е повлияло значително на преживяемостта, развитието или репродуктивната способност на първото поколение (F1).

Генотоксичност

Ремифентанил не показва положителни резултати в серия от *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност, с изключение на *in vitro* теста за tk мутация при миши лимфом, който дава положителен резултат при метаболитно активиране. Тъй като резултатите от теста с миши лимфом не могат да бъдат потвърдени при по-нататъшни *in vitro* и *in vivo* изследвания, лечението с ремифентанил не се счита за генотоксичен риск за пациентите.

Карциногенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания за карциногенност.

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. Неизползаното 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 пропофол, 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

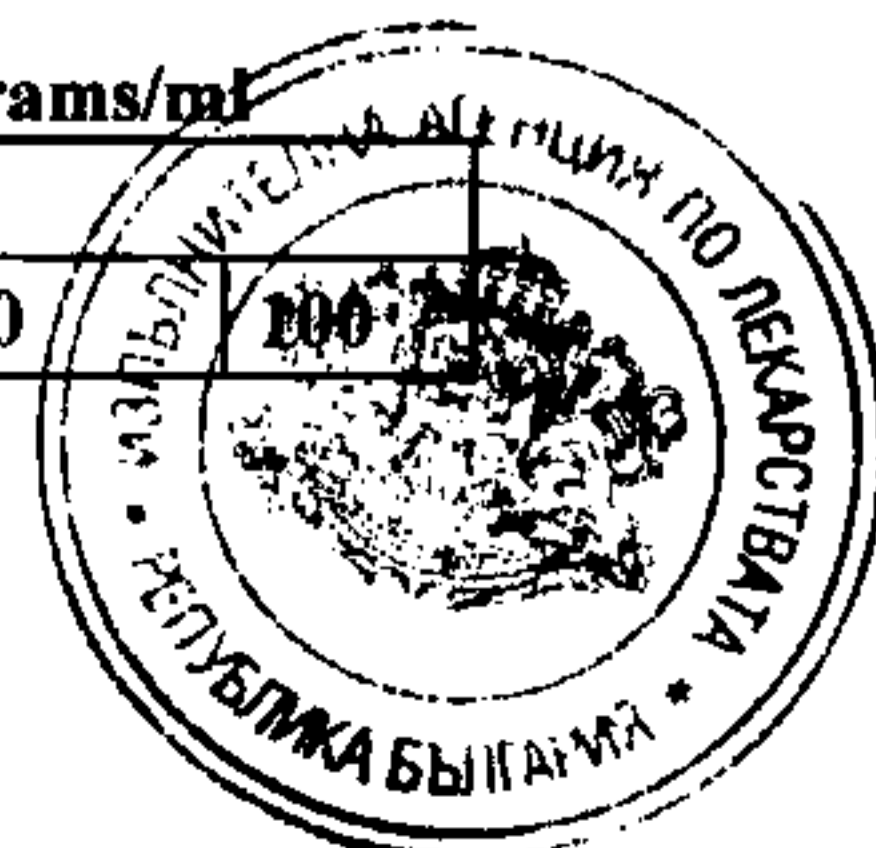
Скорост на инфузия (micrograms/kg/min)	Тегло на пациента (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	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



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: 06.11.2020 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2026

