

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБР - 2010

ДАТА 7 - 2019 / 23. 02. 2010

67-20100117

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремифентанил Торекс 1 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
Ремифентанил Торекс 2 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор
Ремифентанил Торекс 5 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор

Remifentanil Torrex 1 mg, powder for concentrate for solution for injection or infusion
Remifentanil Torrex 2 mg, powder for concentrate for solution for injection or infusion
Remifentanil Torrex 5 mg, powder for concentrate for solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа ремифентанил хидрохлорид (*remifentanil hydrochloride*), съответстващ на 1 mg ремифентанил (*remifentanil*).
Един флакон съдържа ремифентанил хидрохлорид (*remifentanil hydrochloride*), съответстващ на 2 mg ремифентанил (*remifentanil*).
Един флакон съдържа ремифентанил хидрохлорид (*remifentanil hydrochloride*), съответстващ на 5 mg ремифентанил (*remifentanil*).

Всеки милилитър от изходния разтвор на Ремифентанил Торекс 1 mg/ 2 mg/ 5 mg прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор, който е приготвен според указанията по-долу съдържа 1 mg ремифентанил.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор.

Бял до белезникав или жълтеникав, компактизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ремифентанил е показан като аналгетично средство за употреба по време на увод и/или поддържане на обща анестезия.

Ремифентанил е показан за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти в интензивни отделения.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Ремифентанил трябва да се прилага само при наличие на пълно оборудване за мониториране и поддържане на респираторната и сърдечно - съдова функции 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 респираторна и сърдечно -



съдова реанимация. Такова обучение трябва да включва установяването и поддържането на въздуховодните пътища на пациента и асистираната вентилация.

Продължителни инфузии на ремифентанил трябва да се прилагат чрез калибриран инфузионен апарат във високодебитен интравенозен път или през определен само за целта интравенозен път. Тази инфузионна система трябва да бъде свързана с или да е наблизо до венозна каниюла, за да се минимизира потенциалното мъртво пространство (вижте точка 6.6 за допълнителна информация, вкл. таблици с примери за скорост на инфузия в зависимост от телесното тегло, за да се подпомогне титрирането на ремифентанил според анестезиологичните нужди на пациента).

Трябва да се положат грижи за избягване на обструкция или разчленяване на частите на инфузионната система, за адекватно почистване и за премахване на остатъчното количество ремифентанил след приложение (вижте точка 4). Интравенозната система трябва да се отстранява след използването и, за да се избегне случайно, повторно приложение.

Ремифентанил може да се прилага чрез таргетна контролирана инфузия (TCI) с инфузионен апарат, чийто софтуер е базиран на фармакокинетичния модел на Minto с възможност за отчитане на възрастови особености и телесно тегло, без мастната тъкан (LBM) след предварителното въвеждане на данни за възраст и телесно тегло.

Ремифентанил е предназначен само за венозна употреба и не трябва да се прилага за епидурална или интратекална анестезия (вижте точка 4.3).

Разреждане

Ремифентанил не трябва да се прилага без разреждане на изходния разтвор, приготвен след разтваряне на лиофилизирания прах (Вижте точка 6.3 и точка 6.6).

4.2.1. Обща анестезия

Приложението на Ремифентанил трябва да бъде индивидуализирано, основано на отговора на пациента.

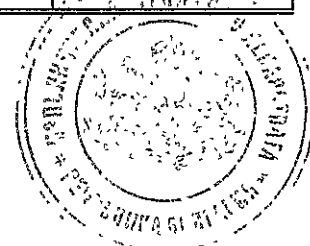
4.2.1.1. Възрастни

Приложение чрез мануално контролирана инфузия (MCI)

На таблица 1 са представени скоростта на началната инфузия и дозировката.

Таблица 1: Указания за дозиране при възрастни

	РЕМИФЕНТАНИЛ Болус инжекция (micrograms/kg)	Продължителна инфузия на РЕМИФЕНТАНИЛ (micrograms/kg/min)	
		Начална скорост	Интервал
Увод в анестезия			
	1 (Дава се за повече или не по-малко от 30 sec.)	0.5 to 1	-



Съпътстващо анестетично средство	Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти		
• 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 micrograms/kg/min)	0.5 до 1	0.25	0.05 до 2

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

При посочените препоръчителни дози, ремифентанил значително намалява количеството на сънотворно вещество, което се изисква за поддържане на анестезията. Поради това изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе за да се избегне повишаване честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил.

Няма данни за други препоръчителни дози при едновременно приложение на други сънотворни средства с ремифентанил, освен тези посочени в таблицата.

Увод в анестезия

За увод в анестезия ремифентанил трябва да се прилага съвместно със сънотворно средство като пропофол, 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 начална болус инжекция от 1 micrograms/kg, приложена за не по-малко от 30 секунди. Ако се очаква ендотрахеална интубация след не повече от 8 до 10 минути след началото на инфузията на ремифентанил, тогава болус инжекцията не е необходима.

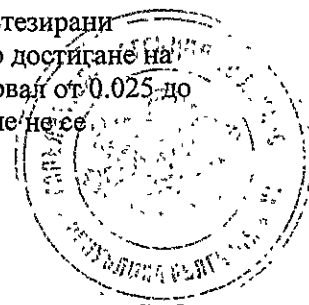
Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти

След ендотрахеална интубация, скоростта на инфузия на ремифентанил трябва да се намали в съответствие с анестетичната техника, както е показано на горната таблица. Поради бързото начало и краткотрайното действие на ремифентанил, скоростта на приложение по време на анестезия може да се титрира нагоре на 25% до 100% порции или надолу в 25% до 50% порции, на всеки 2 до 5 минути, за да се получи желаното ниво на μ -опиоиден отговор. Ако се получи лека анестезия, на всеки 2 до 5 минути може да се извършва допълнителна болус инжекция.

Анестезия при анестезирани пациенти със спонтанно дишане с подsigурени дихателни пътища (т.нар. маскова анестезия)

При анестезирани пациенти със спонтанно дишане с подsigурени дихателни пътища може да се наблюдава респираторна депресия. Затова трябва да се обърне внимание на респираторните ефекти, евентуално комбинирани с мускулна ригидност. Нужни са специални грижи, за да се адаптира дозата към пациента, като може да се наложи вентилаторно подпомагане. При приложението на ремифентанил е необходима адекватна екипировка за мониториране на пациентите. Много е важно тази екипировка да бъде напълно оборудвана за справяне с всички степени на респираторна депресия (трябва да има възможност за интубация) и/или мускулна ригидност (за повече информация вижте секция 4.4).

Препоръваната начална инфузия, като подпомагача анестезия при анестезирани пациенти със спонтанно дишане е 0.04 micrograms/kg/min с титриране до достигане на ефект. По време на клинични изпитвания са използвани инфузии в интервал от 0.025 до 0.1 micrograms/kg/min. При анестезирани пациенти със спонтанно дишане не се препоръчват болус инжекции.



Ремифентанил не трябва да се прилага като аналгетик при процедури, при които пациентите остават в съзнание или не получават дихателно подпомагане по време на процедурата.

Съпътстваща терапия

Приложението на ремифентанил намалява количествата или дозите на инхалационните анестетици, сънотворни и бензодиазепини, изискващи се при анестезията (вижте точка 4.5).

Дозите на следните лекарства, използвани в анестезията: изофлуран; пропофол, тиопентал и темазепам се понижават до 75%, когато се прилагат едновременно с ремифентанил.

Указания за преустановяване/ продължаване на употребата на лекарството през ранния следоперативен период

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност от 5 до 10 мин. след спиране на лечението. На пациенти, преминали хирургична интервенция, за които се очаква наличие на следоперативна болка, трябва да се приложат аналгетици преди спирането 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 оперативната намеса върху пациента и нивото на следоперативни грижи.

В случай, че дългодействащият аналгетик не е достигнал необходимия ефект преди края на хирургичната интервенция, приложението на ремифентанил може да продължи, за да се поддържа аналгезия по време на ранния следоперативен период, докато дългодействащият аналгетик не достигне максималния си ефект.

Ако приложението на ремифентанил продължи и след процедурата, това трябва да става при наличие на пълна екипировка за продължаване на мониторинга и подпомагането на дихателната и сърдечно - съдовата функция при непосредственото наблюдение от специалисти, предварително обучени за разпознаване и справяне с респираторните ефекти на мощните опиоиди.

Следоперативно се препоръчва пациентите да бъдат стриктно мониторираны за поява на болка, хипотония и брадикардия.

По-нататъшна информация за приложението при механично вентилирани пациенти в реанимация е дадена в точка 4.2.3.

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 в стъпки от 0.025 micrograms/kg/min, за да се балансира степента на аналгезия срещу стadiите на респираторната депресия.

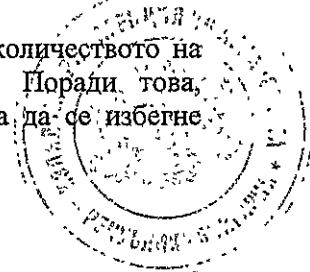
При пациенти на спонтанно дишане не се препоръчват болус дози за аналгезия по време на следоперативния период.

Приложение чрез таргет - контролирана инфузия (TCI)

Увод и поддържане на анестезия при вентилирани пациенти

Приложението на ремифентанил TCI трябва става съвместно с интравенозно или инхалаторно сънотворно средство по време на увод и поддържане на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вижте таблица 1 за мануално - контролирана инфузия). Във връзка с приложението на тези средства, подходяща аналгезия за увод в анестезията и хирургията може да се постигне с таргетни плазмени концентрации на ремифентанил от 3 до 8 ng/ml. Ремифентанил трябва да се титрира до достигане на индивидуалния отговор на пациента. За някои специфични хирургични процедури може да се наложи достигане на таргетни плазмени концентрации до 15 ng/ml.

Ремифентанил, използван в препоръчаните дози, значително намалява количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезията. 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 (вижте таблица 1 за мануално - контролирана инфузия).

На таблица 2 са представени съответните кръвни концентрации на ремифентанил, приложен чрез използване на TCI – подход за различни мануално - контролирани скорости на инфузия при стационарно състояние:

Таблица 2.: Кръвни концентрации на ремифентанил (nanograms/ml), оценени чрез фармакокинетичния 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 стационарно състояние

Ремифентанил Скорост на инфузия (micrograms /kg/min)	Ремифентанил Концентрация 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

Няма достатъчно данни, които да препоръчват приложението на TCI за спонтанно вентилирана анестезия.

Указания за преустановяване/ продължаване на употребата на лекарството в ранния следоперативен период

В края на хирургичната операция, когато инфузията на TCI е преустановена или таргетната концентрация е намалена, вероятността за възвръщане на спонтанното дишане е при концентрации на ремифентанил в областта 1 до 2 ng/ml. Както при мануално - контролираната инфузия, следоперативната аналгезия трябва да се установи преди края на хирургичната намеса с продължително действащи аналгетици (вижте също *Основни правила за преустановяване/ продължаване на употребата на лекарството по време на ранния следоперативен период в точката за Мануално контролирана инфузия*)

Няма достатъчни данни, които да препоръчват приложението на ремифентанил чрез TCI за следоперативна аналгезия.

4.2.1.2. Педиатрични пациенти (от 1 до12 години)

Не е проучено съвместното приложение на ремифентанил с индуциращи агенти. Употребата на ремифентанил за увод в анестезията чрез таргетно-контролирана анестезия (TCI) при пациенти на възраст от 1 до12 години не се препоръчва, тъй като няма достатъчно данни за тази пациентска популация.

Поддържане на анестезията

Препоръчват се следните дози ремифентанил за поддържане на анестезия (вижте таблица 3):

Таблица 3: Указания за дозиране за деца (от 1 до12 години)

Съпътстващо анестетично	РЕМИФЕНТАНИЛ Болус	Продължителна инфузия на РЕМИФЕНТАНИЛ
-------------------------	-----------------------	--



средство *	инжекция (micrograms/kg)	(micrograms/kg/min)	
		Начална скорост	Поддържаща скорост
Халотан (начална доза 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 до 1.3
Севофлуран (начална доза 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 до 0.9
Изофлуран (начална доза 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 до 0.9

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

Когато се дава като болус инжекция ремифентанил трябва да се прилага за не по-малко от 30 секунди. Хирургичната операция не трябва да започва, докато не са изминали поне 5 минути от началото на инфузията на ремифентанил, ако не е приложена едновременно болус доза.

При ексцесивно приложение на азотен оксид (70 %) и инфузия на ремифентанил скоростта на поддръжане на анестезия трябва да бъде между 0.4 и 3 micrograms/kg/min. Данни, получени при приложение при възрастни пациенти предполагат, че 0.4 micrograms/kg/min може би е подходяща начална доза въпреки, че липсват специфични проучвания.

Децата трябва да се мониторират и дозата да се титрира до достигане на желаната дълбочина на анестезия, подходяща за хирургичната процедура.

Съответстващо лечение

При препоръчаните по-горе дози, ремифентанил значително понижава количеството на сънотворното средство, необходимо за поддръжане на анестезия. Ето защо 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 (хипотония и брадикардия) на ремифентанил. Няма налични данни за препоръчителни дози при едновременно приложение на други сънотворни средства и ремифентанил (вижте в точката по-горе: *Приложение при мануално-контролирана инфузия (MCI), Съответстваща медикация*).

Основни правила за поведение при пациенти в ранния следоперативен период/ установяване на алтернативна аналгезия преди спиране на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, не се наблюдава остатъчна активност 5 до 10 min след спиране на лечението. За тези пациенти, които преминават хирургични процедури с очаквана постоперативна болка, се препоръчва прилагането на аналгетиците да започне преди спиране на приложението на ремифентанил. Трябва да се осигури достатъчно време, за да се достигне терапевтичния ефект на аналгетиците с продължително действие. Изборът на лекарство(а), дозировката и времето за приложение трябва да се планират предварително. Те трябва да се преценят индивидуално за всеки пациент, за да са подходящи за хирургичната процедура и очакваното ниво на следоперативни грижи (вижте точка 4.4).

4.2.1.3. Новородени и деца (по-малки от 1 година)

Фармакокинетичният профил на ремифентанил при новородени и кърмачета (по-малки от 1 година) е сравним с този при възрастните, след корекция на разликите в телесното тегло. Обаче, поради липса на достатъчно клинични данни не се препоръчва употребата на продукта в тази възрастова група.

4.2.1.4. Специални групи пациенти

За препоръки за дозиране при специални пациентски групи (възрастни, пациенти с наднормено тегло, пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, пациенти подложени на неврохирургична интервенция и ASA III/IV стадий пациенти; вижте точка 4.2.4).



4.2.2. Сърдечна хирургия

Приложение чрез мануално-контролирана инфузия

За препоръки за дозиране при пациенти, подложени на сърдечна хирургия вижте таблица 4 по-долу:

Таблица 4: Указания за дозиране при анестезия при сърдечна операция:

Показание	РЕМИФЕНТАНИЛ Болус инжекция (micrograms/kg)	Постоянна инфузия на РЕМИФЕНТАНИЛ (micrograms/kg/min)	
		Начална скорост	Обичайна скорост на инфузия
Увод в анестезия	Не се препоръчва	1	–
Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти:	 		
• Изофлуран (начална доза 0.4 MAC)	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

Период на увод в анестезия

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

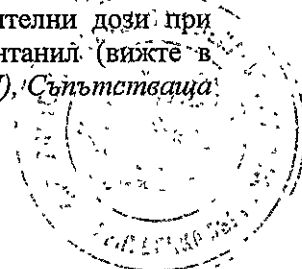
Период на поддържане на анестезията

След ендотрахеална интубация, скоростта на инфузия на ремифентанил трябва да се титрира според нуждите на пациента. Допълнителни болус дози могат да бъдат прилагани при необходимост. Високо рискови пациенти с кардиологични проблеми, като тези, преминаващи клапна хирургия или с влошена левокамерна функция, трябва да получават максимална болус доза от 0.5 micrograms/kg.

Тези препоръки за дозиране се прилагат и при кардио-пулмонарен байпас, извършван в условия на хипотермия (вижте точка 5.2).

Съпътстващо лечение

При препоръчителните дози, ремифентанил значително редуцира количеството сънотворно средство, необходимо за поддържане на анестезията. Затова изофлуран и пропофол трябва да се прилагат както е препоръчано по-горе, за да се избегне увеличаване на честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил. Няма налични данни за препоръчителни дози при едновременно приложение на други сънотворни лекарства с ремифентанил (вижте в точката по-горе: *Приложение чрез мануално контролирана инфузия (МЦИ), Съпътстваща терапия*).



Указания за следоперативно, продължително инфузиране на пациента с 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 болните към следоперативното звено. При пристигане в тази зона, нивото на аналгезия и седирание на пациента трябва стриктно да се мониторира и скоростта на инфузията с ремифентанил да се коригира съобразно индивидуалните нужди на пациента (за допълнителна информация върху поведението при пациенти в реанимация вижте точка 4.3.2).

Установяване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на приложението на Ремифентанил Торекс

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил няма остатъчна опиоидна активност 5 до 10 минути след преустановяване на приложението му. Преди преустановяване на приложението на ремифентанил, пациентите трябва да получат предварително алтернативни аналгетици и седативни средства така, че да се позволи терапевтичния ефект на тези аналгетици да се прояви. Препоръчва се избора на лекарства, дозировката им и времето на приложение да се планират преди да се освободи пациентът от вентилирано дишане.

Указания за преустановяване на приложението на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил, при сърдечно болни пациенти са били докладвани повишено кръвно налягане, тръпки и болки непосредствено след преустановяване на приложението на ремифентанил (вижте точка 4.8). За да се минимизира риска от възникване на подобни явления, трябва да се предприеме подходяща алтернативна аналгезия (както е описано по-горе), преди да се спре инфузията с ремифентанил. Скоростта на инфузия трябва да се редуцира на стъпки от по 25% на поне 10 минутни интервали до спиране на инфузията. При спиране на командното дишане инфузията с ремифентанил не трябва да се увеличава. Трябва да се предвижда само намаляване на дозата, допълнено с прилагането на алтернативни аналгетици. Хемодинамичните промени, като хипотония и тахикардия трябва да се лекуват с алтернативни средства, както е установено в клиничната практика.

Пациентът трябва внимателно да се мониторира в случай на прилагане на други опиоидни средства като част от схемата за преминаване към алтернативна аналгезия. Ползата от осигуряване на следоперативна аналгезия трябва винаги да бъде оценявана спрямо потенциалния риск от респираторна депресия причинена от тези средства.

Приложение чрез таргетно-контролирана инфузия

Увод и поддържане на анестезия

Таргетно - контролираната инфузия (TCI) с ремифентанил трябва да бъде провеждана с интравенозно или инхалаторно съответно средство по време на увода и поддържането на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вижте табл. 4 Основни правила на дозиране при сърдечна анестезия в точка 4.2.2). Във връзка с прилагането на тези средства, подходяща аналгезия в сърдечната хирургия обикновено се постига при високи прицелни концентрации на ремифентанил, отколкото използваните при общохирургични процедури. При титриране на ремифентанил спрямо индивидуалния отговор на пациента, в клиничните проучвания са достигнати плазмени концентрации до 20 ng/ml.

При тези препоръчителни дози на ремифентанил, значително се редуцира количеството на съответните средства, необходими за поддържане на анестезия. Поради това изофлуран и пропофол да се прилагат, както се препоръчва по-горе, за да се избегне увеличаване на честотата на хемодинамичните нежелани лекарствени реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вижте таблица 4 Основни правила за дозиране при



сърдечна анестезия по-горе). За информация по въпроса за концентрациите на ремифентанил постигнати с мануално контролирана инфузия вижте таблица 2, *Ремифентанил – кръвни концентрации (ng/ml) оценени по метода на Minto (1997)* в точка 4.2.1.1).

Указания за преустановяване/ продължаване на приложението на ремифентанил в ранния следоперативен период

В края на хирургичната интервенция, когато инфузията чрез ТСІ се спре, или таргетната концентрация се намали, спонтанното дишане се възстановява при концентрации на ремифентанил в областта между 1 до 2 ng/ml. Както при мануално- контролираната инфузия, следоперативната аналгезия трябва да се започне преди края на хирургичната интервенция с дългодействащи аналгетици (вижте точка *Основни правила за спиране на ремифентанил* в точка 4.2.1.1).

Поради липса на достатъчно данни, приложението на ремифентанил чрез ТСІ за преодоляване на следоперативна болка не се препоръчва.

4.2.3. Реанимация

4.2.3.1. Възрастни

Ремифентанил може да се използва за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти в реанимация. При необходимост трябва да се използват допълнителни седативни лекарства.

В контролирани клинични изпитвания ремифентанил е бил проучван 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. Ето защо приложение за повече от 3 дни не се препоръчва.

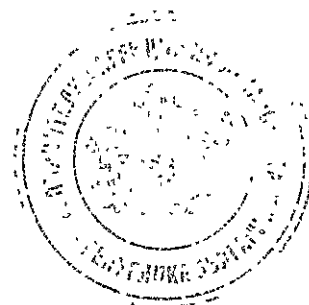
Поради липсата на достатъчно данни, приложението на ремифентанил чрез ТСІ не се препоръчва на пациенти в реанимация.

При възрастни се препоръчва начална инфузионна скорост от 0.1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h) до 0.15 micrograms/kg/min (9 micrograms/kg/h) за ремифентанил. Скоростта на инфузия трябва да се титрира на стъпки от по 0.025 micrograms/kg/min (1.5 micrograms/kg/h) до достигане на желаното ниво на седирание и аналгезия. Трябва да има интервал от поне 5 минути между промяната в дозите. Нивото на седирание и аналгезия трябва внимателно да се мониторира и редовно да се преоценява, като по този начин се коригира съответно и инфузионната скорост на ремифентанил. Ако се достигне инфузионна скорост от 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 (вижте по-долу). Дозата на седативното средство трябва да се титрира, за да се достигне желаното ниво на седирание. По-нататъшно увеличаване на скоростта на инфузия на стъпки от по 0.025 micrograms/kg/min (1.5 micrograms/kg/h) може да се направи, ако има нужда от допълнителна аналгезия.

На следващата таблица е представена началната скорост на инфузия и обичайните дозови интервали за осигуряване на аналгезия и седация при отделните пациенти:

Таблица 5: Указания за дозиране при приложение на ремифентанил в условията на реанимация

ПОСТОЯННА ИНФУЗИЯ НА РЕМИФЕНТАНИЛ micrograms/kg/min (micrograms/kg/h)	
Начална скорост	Интервал
0.1 (6) до 0.15 (9)	0.006 (0.38) до 0.74 (44.4)



Не се препоръчват болус дози от ремифентанил в условията на реанимация.

Употребата на ремифентанил намалява нуждите от каквито и да било допълнителни седативни средства. Обичайните начални дози за седативните средства, /при необходимост/ са дадени по-долу:

Таблица 6: Препоръчителни дози седативни средства / при необходимост /

Седативни средства	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 титриране на съответните лекарства поотделно, те не трябва да се прилагат като микстура.

Допълнителна аналгезия за вентилирани пациенти подложени на болезнени процедури

Повишение на установената скорост на инфузия на ремифентанил може да се наложи за да се осигури допълнителен аналгетик за вентилирани пациенти, подложени на стимулиращи или болезнени процедури, като ендотрахеална аспирация, превръзки на рани и психотерапия. Препоръчва се скорост на инфузия на ремифентанил от поне 0.1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h), която да се поддържа за поне 5 минути преди началото на процедурата. По-нататъшно коригиране на дозата може да се прави на всеки 2 до 5 min, на стъпки от по 25%-50% в очакване на/ или в отговор на допълнителни нужди от аналгезия. За осигуряване на допълнителна аналгезия по време на стимулиращи болезнени процедури е прилагана средна скорост на инфузия от 0.25 micrograms/kg/min (15 micrograms/kg/h), максимално до 0.74 micrograms/kg/min (44.4 micrograms/kg/h).

Установяване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на приема на ремифентанил

Поради много бързото начало на действие на ремифентанил не се наблюдава остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 min след преустановяване на приложението на лекарството, независимо от продължителността на инфузия. Трябва да се имат предвид възможностите за развитие на толерантност и хипералгезия след приложение на ремифентанил. Затова, преди спиране на лечението с ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативен аналгетик и седативно средство, за да се позволи на тези лекарствени продукти да проявят ефект и да се предотврати хипералгезията и съпътстващите хемодинамични промени. Ето защо се препоръчва изборът на лекарства, дозата и времето на приложение да са планирани преди спирането на ремифентанил. Дългодействащите аналгетици, интравенозните или локалните аналгетици, които могат да се контролират от лекуващия екип или от пациента са възможности за избор на аналгезия. Те трябва да бъдат подбрани внимателно според индивидуалните нужди на пациента. Продължително приложение на μ -опиоидни агонисти може да предизвика развитие на толерантност.

Указания за екстубация и преустановяване на приема на ремифентанил

За да се осигури плавно излизане от анестезията с ремифентанил се препоръчва скоростта на инфузия на лекарството да се титрира на степени от 0.1 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h) за период от около 1 час преди екстубация.

След екстубацията скоростта на инфузия трябва да се намали на степени от по 25% на поне 10 минутни интервали, докато се спре инфузията. При спиране на вентилацията, инфузията с ремифентанил не трябва да се увеличава. Дозата трябва постепенно да се намалява, което при необходимост се допълва с приложение на алтернативни аналгетици. При спиране на инфузията с ремифентанил, интравенозната канюла трябва се почисти или да се извади, за да се предотврати последващо повторно използване.



Пациентът трябва много внимателно да се мониторира, когато се прилагат други опиоидни лекарствени продукти, като част от схемата за преминаване към алтернативна аналгезия.

Ползата от осигуряване на подходяща аналгезия трябва винаги да се оценява спрямо срещу потенциалния риск от развитие на респираторна депресия.

4.2.3.2. Педиатрични пациенти в реанимация

Приложението на ремифентанил при деца в реанимация не се препоръчва, тъй като няма достатъчно данни при тази пациентска популация.

4.2.3.3. Пациенти с бъбречно увреждане в реанимация

При пациенти с увредена бъбречна функция, включително тези, подложени на хемодиализа не се налагат допълнителни промени в дозировката спрямо препоръчаните по-горе дози. Установено е намаление на клирънса на метаболитите на карбоксилните киселини при тази група пациенти (вижте точка 5.2).

4.2.4. Специални групи пациенти

4.2.4.1. Възрастни (над 65 години)

Обща анестезия

Приложението на ремифентанил в тази популация трябва да става с внимание.

Началната доза ремифентанил, приложена на пациенти над 65 години трябва да бъде половината от препоръчаната за възрастни пациенти. Тя трябва да бъде титрирана според индивидуалните нужди на всеки пациент, поради наблюдаваната повишена чувствителност към фармакодинамичните ефекти на ремифентанил, наблюдавана в тази пациентска група. Тази промяна в дозировката се отнася за приложението на лекарствения продукт по време на всички фази на анестезия, включително увод, поддържане и ранен следоперативен период на аналгезия.

При прилагане на ремифентанил чрез TCI на възрастни пациенти над 65 години, началната таргетна концентрация трябва да бъде 1.5 до 4 ng/ml, с последващо титриране според индивидуалния отговор на пациента, което се налага от повишената чувствителност към лекарството в тази популация.

Анестезия по време на сърдечна операция

Не се изисква понижаване на началната доза (вижте точка *Сърдечна хирургия*).

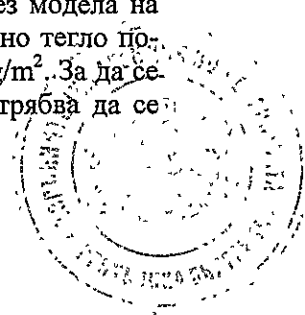
Реанимация

Не се изисква намаляване на началната доза (вижте точка 4.2.2)

4.2.4.2. Пациенти с наднормено тегло

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

При изчисление на телесното тегло без мазнини (lean body mass, LBM) чрез модела на Minto, има вероятност LBM да бъде подценена при жени с индекс на телесно тегло по-голям от 35 kg/m², а при мъже - с индекс на телесно тегло по-голям от 40 kg/m². За да се избегне недостатъчно дозиране при тези пациенти, TCI на ремифентанил трябва да се титрира много внимателно, съобразно индивидуалния отговор на пациента.



4.2.4.3. Пациенти с бъбречни увреждания

Най-нови данни от изпитвания показват, че не е необходима промяна на дозата при пациенти с влошена бъбречна функция, включително и при пациенти в реанимация, като обаче тези пациенти показват намален клирънс на метаболитите на карбоксилните киселини.

4.2.4.4. Пациенти с увредена чернодробна функция

Тъй като фармакокинетичния профил на ремифентанил остава непроменен в тази популация, не се налага промяна на началната доза, в сравнение с използваната при здрави възрастни пациенти. Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност могат да бъдат по-чувствителни към респираторния потискащ ефект на ремифентанил (вижте точка 4.4). Тези пациенти трябва внимателно да се мониторира и дозата на ремифентанил да се титрира според индивидуалните им нужди.

4.2.4.5. Пациенти в неврохирургия

Ограниченият опит при пациенти, подложени на неврохирургична интервенция показва, че не се налагат специални препоръки при дозирането им.

4.2.4.6. Пациенти в стадий ASA III/IV

Обща анестезия

Тъй като хемодинамичните нежелани лекарствени реакции на мощните опиоиди се очаква да бъдат по-изразени при пациенти в стадии ASA III/IV, употребата на ремифентанил в тази популация трябва 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 стадии ASA III или IV трябва да се прилага една по-ниска начална доза от 1.5 до 4 ng/ml, и след това да се титрира до получаване на отговор.

Анестезия по време на сърдечна операция

Не се налага понижаване на началната доза (вижте точка 4.2.2).

4.2.5 Ръководство за определяне на скорост на инфузия на ремифентанил при мануално контролирана инфузия

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

Скорост на доставяне на лекарството (micrograms/kg/min)	Скорост на инфузия (ml/kg/h) за концентрации на разтвора от:			
	20 micrograms/ml 1mg/50ml	25 micrograms/ml 1mg/40ml	50 micrograms/ml 1mg/20ml	250 micrograms/ml 10mg/40ml
0.0125	0.038	0.03	0.015	Не се препоръчва
0.025	0.075	0.6	0.03	Не се препоръчва
0.05	0.15	0.12	0.06	0.012
0.075	0.23	0.18	0.09	0.018
0.1	0.3	0.24	0.12	0.024

0.15	0.45	0.36	0.18	0.036
0.2	0.6	0.48	0.24	0.048
0.25	0.75	0.6	0.3	0.06
0.5	1.5	1.2	0.6	0.12
0.75	2.25	1.8	0.9	0.18
1.0	3.0	2.4	1.2	0.24
1.25	3.75	3.0	1.5	0.3
1.5	4.5	3.6	1.8	0.36
1.75	5.25	4.2	2.1	0.42
2.0	6.0	4.8	2.4	0.48

Таблица 8: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор с концентрация 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

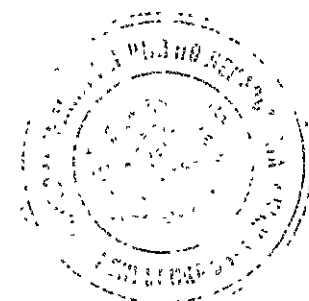


Таблица 9: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор с концентрация 25µg/ml

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	1.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

Таблица 10: скорости на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор с концентрация 50 µg/ml

Инфузионна скорост (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 11: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за разтвор с концентрация 250 µg/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

4.3. Противопоказания

Поради наличие на глицин в лекарствения продукт, Ремифентанил Торекс е противопоказан за интратекално и епидурално приложение (вижте точка 5.3). Ремифентанил Торекс е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към ремифентанил, към някои от помощните вещества или други фентанилови аналози. Ремифентанил е противопоказан за употреба като единствено средство за увод в анестезия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ремифентанил трябва да се прилага само при наличие на пълно оборудване за мониторинг и подпомагане на сърдечната и дихателната функции от персонал, който е специално обучен в приложението на анестетични лекарствени продукти и който може да разпознава и да лекува очакваните нежелани реакции на мощните опиоиди, включително респираторна и дихателна реанимация. Такова обучение трябва да включва интубиране и поддържане на въздухоносните пътища на пациента и асистирана вентилация. Пациентите в реанимация (механично вентилирани) не са мониториращи за повече от 3 дни, така че няма данни за безопасност и ефикасност на лекарството за по-продължителен период от време. Не се препоръчва по - продължителната употреба при пациенти в реанимация.

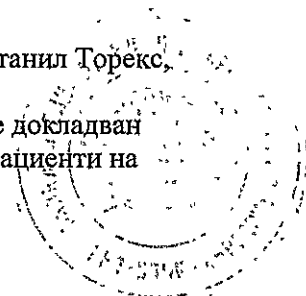
Бързо преустановяване на действието

Поради бързото преустановяване на действието на ремифентанил, пациентите могат да излязат бързо от анестезия, като 5-10 min след спиране действието на ремифентанил не се открива остатъчна опиоидна активност. При приложението на ремифентанил, като μ -опиоиден агонист може да се очаква развитие на толерантност и хипералгезия. Затова, достатъчно време преди спиране на приложението на ремифентанил, пациентите трябва да получат алтернативен аналгетик и седативно средство, за да се позволи терапевтичните ефекти на тези лекарства да се проявят и да се предотврати хипералгезията и последващите от това хемодинамични промени.

На пациенти, подложени на хирургични операции с очаквана следоперативна болка, трябва да се прилагат аналгетици преди преустановяване на приложението на ремифентанил. Необходимо е осигуряване на достатъчно време от прилагането до проявата на максимален ефект на аналгетиците с продължително действие. Изборът на аналгетици трябва да бъде подходящ за хирургичната процедура на пациента и нивото на следоперативните грижи в реанимация. Когато се прилагат други опиоидни средства, 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.

Спиране на лечението

Симптомите, докладвани рядко след рязко спиране на лечението с Ремифентанил Торекс, включват тахикардия, хипертония и възбуда. Те се проявяват особено след продължително приложение за повече от 3 дни. В тези случаи добър ефект е докладван при реинтродукция на инфузията и постепено намаляване на дозата. При пациенти на



механична вентилация в отделенията за интензивно лечение не се препоръчва употребата на Ремифентанил Торекс за повече от 3 дни.

Мускулна ригидност – превенция и поведение

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

Мускулната ригидност, предизвикана от ремифентанил трябва да се третира в контекста на клиничното състояние на пациента с подходящи поддържащи състоянието мерки, вкл. механична вентилация. Повишената мускулна ригидност, която се появява по време на увод в анестезията, трябва да се лекува чрез приложение на невромускулни блокери и/или допълнителни сънотворни средства. Мускулната ригидност, наблюдавана при приложение на ремифентанил, като аналгетик трябва да се лекува чрез спиране или намаляване на скоростта на приложение на лекарството. Преодоляването на мускулната ригидност след спиране на инфузията с ремифентанил става за минути. Може да се приложат μ -опиоиден антагонист, обаче това може да отслаби или потисне аналгетичният ефект на ремифентанил.

Респираторна депресия – превантивни мерки и лечение

Както при всички мощни опиоиди, дълбоката анестезия е придружена от сериозна респираторна депресия. Ето защо ремифентанил трябва да се прилага само ако има налице оборудване за мониториране и справяне с респираторната депресия. Специални грижи трябва да се предприемат при пациенти с влошена белодробна функция и с тежки чернодробни увреждания, защото тези пациенти могат да бъдат по-чувствителни към респираторната депресия. Дозата от ремифентанил трябва да се титрира според индивидуалните нужди на пациента, който трябва да бъде внимателно мониториран.

Появата на респираторна депресия трябва да се третира адекватно и незабавно, включително чрез намаляване на скоростта на инфузия с 50%, или чрез временно спиране на инфузията. За разлика от другите аналози на фентанила, ремифентанил не е показал свойството да предизвиква рекурентна респираторна депресия, даже след продължително приложение.

При наличие на смущаващи фактори (напр. невнимателно приложение на болус дози (вижте по-долу) и съпътстващо приложение на дългодействащи опиоиди е описана респираторна депресия, наблюдаваща се до 50 минути след спиране на инфузията.

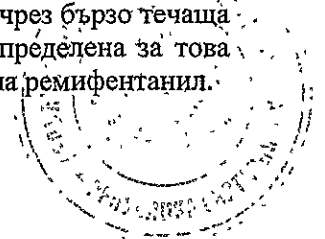
Тъй като много фактори влияят на следоперативното възстановяване е важно да се гарантира, че са постигнати пълно възвръщане на съзнанието и адекватно спонтанно дишане, преди пациентът да бъде изписан от реанимация.

Сърдечно-съдови ефекти

Хипотонията и брадикардията могат да предизвикат асистолия и сърдечен арест (вижте точка 4.5 и 4.8) могат да се овладеят чрез намаляване на скоростта на инфузия на ремифентанил, на дозата на съпътстващия анестетик, или чрез използване на подходящи за целта течности за интравенозно приложение, вазоконстриктори/ или антихолинергични сърдечно-съдови агенти, ако има съответните индикации. Хиповолемичните възрастни пациенти са по-чувствителни към сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил.

Некоректно приложение

Известно количество ремифентанил, което се намира в мъртвото пространство на интравенозния път и/или канюла, може да причини респираторна депресия, апнея и/или мускулна ригидност, ако канюлата се промие с интравенозни течности или други лекарства. Това може да се избегне чрез приложение на ремифентанил чрез бързо течаща венозна система, или чрез приложение на лекарството чрез точно определена за това интравенозна система, която се използва при спиране на приложението на ремифентанил.



Новородени и кърмачета

До момента липсват данни за въздействието на лекарството върху кърмачета и новородени под една годишна възраст.

Злоупотреба с лекарството

Както другите опиоиди, ремифентанил може да доведе до развитие на зависимост.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ремифентанил не се метаболизира от плазмената холинестеразата, затова взаимодействия с други лекарства, метаболизирани от този ензим не се очакват.

Както и други опиоиди, ремифентанил (независимо дали е приложен чрез мануално контролирана инфузия или ТСІ), понижава количествата или дозите на инхалационните и интравенозни анестетици, както и бензодиазепините, необходими за анестезията (вижте точка 4.2). Ако дозата на едновременно приложени с ремифентанил депресанти на централната нервна система не се намали, може да се наблюдава повишена честота от нежелани лекарствени реакции, свързани с тези лекарства.

Информацията за лекарствени взаимодействия с други опиоиди, използвани при анестезия е ограничена.

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 (вижте т. 4.4 и 4.8).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни и добре контролирани изпитвания за използването на ремифентанил при бременни жени. Данните от проучванията с животни показват известна репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци. Не е известен потенциалния риск при хора. Следователно, не се препоръчва използването на Ремифентанил Торекс по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Не е установен профилът за безопасност на ремифентанил по време на бременност и раждане. Няма достатъчно клинични данни, за да се препоръча приложение на ремифентанил по време на бременност и Цезарово сечение. Ремифентанил преминава през плацентарната бариера, а аналозите на фентанила могат да причинят респираторна депресия у детето.

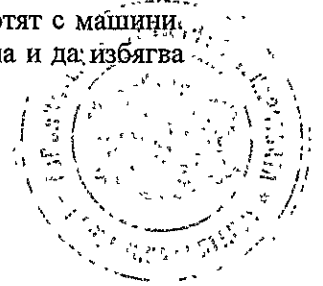
Кърмене

Не е установено дали ремифентанил се екскретира с майчината кърма. Поради факта, че производните на фентанил се излъчват чрез кърмата, и че при третиране на плъхове с ремифентанил са открити производни на лекарството в млякото на експерименталните животни, се препоръчва внимание при прилагането на лекарството. Майките трябва да се съветват да спрат кърменето за 24 h след приложение на ремифентанил.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ремифентанил има значително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

При ранно изписване след приложение на ремифентанил и лечение с използване на анестетици, пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини. Препоръчително е пациентът да се придружава при завръщането си у дома и да избягва консумация на алкохолни напитки.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най – честата нежелана лекарствена реакция, свързана с приложението на ремифентанил е директно удължаване на действието на μ -опиоидните агонисти.

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

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100, <1/10$
Нечести	$\geq 1/1.000, <1/100$
Редки	$\geq 1/10.000, <1/1.000$
Много редки	$< 1/10.000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е представена по системи.

Нарушения на имунната система

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

Психиатрични нарушения

Неизвестна честота: зависимост

Нарушения на нервната система

Много чести: ригидност на скелетната мускулатура
Редки: седация (по време на събуждане след обща анестезия)

Сърдечни нарушения

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

Съдови нарушения

Много чести: хипотония
Чести: следоперативна хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: остра респираторна депресия, апнея
Редки: хипоксия

Гастроинтестинални нарушения

Много чести: гадене и повръщане
Редки: запек

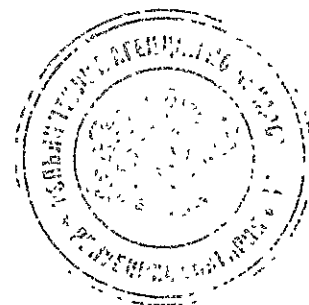
Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: следоперативни тръпки
Редки: следоперативна болка

4.9 Предозиране



Както при всички мощни опиоидни аналгетици, предозирането се проявява с удължаване на фармакологично предсказуемите ефекти на ремифентанил. Поради много краткото време на действие на ремифентанил възможностите за нежелани лекарствени реакции, дължащи се на предозирание са ограничени в ранния период след приложение на лекарството. Отговорът при спиране на приложението на лекарството е бърз, с възвръщане към базовите параметри в рамките на 10 минути.

При случаи на предозирание или подозирано предозирание трябва да се предприемат следните действия: спиране на приложението на ремифентанил, 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 мускулната ригидност, може да се наложи приложение на невромускулни блокери, за да се улесни асистираното дишане или контролираната вентилация. Могат да се приложат интравенозно течности и вазопресорни агенти за лечение на хипотонията, както и други подпомагащи мерки.

Би могло да се извърши интравенозно приложение на опиоидни антагонисти като налоксон, който е специфичен антидот в допълнение към вентилаторното подпомагане за справяне с тежка дихателна депресия. Няма вероятност времетраенето на респираторната депресия след предозирание с ремифентанил да надхвърли времето на действието на опийния антагонист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Опиоидни анестетици
АТС-Code: N01A H06

5.1 Фармакодинамични свойства

Ремифентанил е селективен μ -опиоиден агонист с бързо начало и кратко време на действие. μ -Опиоидната активност на ремифентанил се антагонизира от наркотични антагонисти, като налоксон.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Средните стойности на клирънса на ремифентанил при млади, здрави доброволци е около 40ml/min/kg, централният обем на разпределение е 100ml/kg, а на обема на разпределение в стационарно състояние е 350ml/kg.

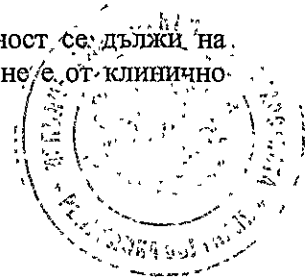
Плазмените концентрации на ремифентанил са пропорционални на приложената доза в препоръчания дозов интервал. За всеки 0.1 micrograms/kg/min увеличение в скоростта на i.v. инфузия кръвната концентрация на ремифентанил ще се повиши до 2.5 ng/ml.

Ремифентанил се свързва около 70% с плазмените протеини.

Метаболизъм

Ремифентанил е естеразно метаболизиран опиоид, който се метаболизира от неспецифични кръвни и тъканни естерази. Метаболизмът на ремифентанил води до образуване на есенциално неактивни метаболити на карбоксилните киселини (със сила на ефекта 1/4600 част от тази на ремифентанил).

Проучвания при хора са показали, че цялата фармакологична активност се дължи на основното съединение. Следователно, активността на този метаболит не е от клинично значение.



Времето на полуживот на метаболита у здрави индивиди е 2 часа. Приблизително 95 % от ремифентанил под формата на метаболит на карбоксилната киселина се открива в урината при пациенти с нормална бъбречна функция. Ремифентанил не е субстрат на плазмената холинестераза.

Преминаване през плацента и майчино мляко

При клинични изпитвания е установено, че средните плазмени концентрации на ремифентанил при майките са били средно два пъти по-високи от тези наблюдавани у плода. В някои случаи обаче, концентрации у плода са били сходни с тези на майката. Умбиликалното артерио-венозно съотношение на концентрациите на ремифентанил е било около 30 %, което предполага метаболизъм на ремифентанил при новородените. Производни на ремифентанил се откриват в млякото на плъхове в лактация.

Анестезия по време на сърдечна операция

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

Нарушение на бъбречните функции

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

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя съществено при пациенти с различни степени на увреждане на бъбречната функция, даже след приложение до 3 дни в условията на реанимация.

Клирънсът на метаболитите на карбоксилните киселини е намален при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти в реанимация с умерено/тежко увредена бъбречна функция, концентрациите на метаболитите на карбоксилните киселини, при стационарно състояние, се очаква да достигнат около 100-пъти нивото на ремифентанил. Клиничните данни показват, че кумулирането на метаболита не води до клинично значими μ -опиоидни ефекти след приложение на инфузии с ремифентанил с продължителност до 3 дни при тези пациенти.

Няма данни за безопасността и фармакокинетична активност на метаболитите след инфузия на ремифентанил за повече от 3 дни.

Няма данни, че ремифентанил се отстранява по време на хемодиализа.

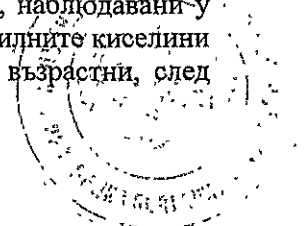
Метаболитите на карбоксилните киселини се отстраняват по време на хемодиализа около 25 - 35 %. Времето на полуживот на карбоксилните метаболити се увеличава до 30% при пациенти с анурия.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя при пациенти с тежки чернодробни заболявания, очакващи чернодробна трансплантация или по време на ахепаталната фаза на чернодробната хирургия. Пациентите с тежка чернодробна недостатъчност могат да бъдат по-чувствителни към ефектите на потискане на дихателните функции на ремифентанил. Тези пациенти трябва да се мониторираат внимателно, като дозата на ремифентанил трябва да се титрира според индивидуалните нужди на пациента.

Деца

Средният клирънс и обемът на разпределение в стационарно състояние на ремифентанил се увеличават при децата и намаляват у млади здрави индивиди до 17 годишна възраст. Времето на полуживот на ремифентанил при новородени не се различава значително от този на млади, здрави индивиди. Промените в аналгетичния ефект след промяна в скоростта на инфузията на ремифентанил са бързи и подобни на тези, наблюдавани у млади здрави индивиди. Фармакокинетиката на метаболитите на карбоксилните киселини при деца между 2 и 17 години е подобна на тази наблюдавана при възрастни, след корекция на разликите в телесното тегло.



Възрастни

Клирънсът на ремифентанил е леко редуциран (около 25 %) при възрастни пациенти (над 65 годишна възраст), в сравнение с този при млади пациенти. Фармакодинамичната активност на ремифентанил се повишава с напредване на възрастта. EC_{50} на ремифентанил за формиране на делта вълни на електроенцефалограмата при възрастни пациенти е с 50 % по-ниска от тази на по-младите пациенти. За да се индивидуализира, началната доза на ремифентанил при възрастни пациенти трябва да се намали с 50 % и след това внимателно да се титрира.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След висока, еднократна болус интравенозна доза ремифентанил при невентилирани мишки, плъхове, и кучета са наблюдавани очакваните признаци на μ -опиоидната интоксикация. При тези проучвания, най-чувствителните видове са мъжките плъхове, които са преживели след приложение на 5 mg/kg тегло.

Интракраниалните хеморагии у кучета, причинени от хипоксия са намалявали до 14 ден след спиране на приложението на ремифентанил.

Хронична токсичност

Болус дозите ремифентанил, приложени на невентилирани плъхове и кучета, водят до респираторна депресия при всички третирани групи, и до необратими интракраниални хеморагии у кучетата. Последващи проучвания показват, че микрохеморагиите са следствие от хипоксия и не са специфични за ремифентанил. Мозъчните микрохеморагии не са наблюдавани при инфузионни проучвания при невентилирани плъхове и кучета, тъй като тези проучвания са провеждани с дози, които не причиняват тежка респираторна недостатъчност. От предклиничните проучвания може да се направят заключения, че респираторната депресия и свързаните с нея последствия са най-вероятната причина за потенциално сериозни нежелани събития при хора.

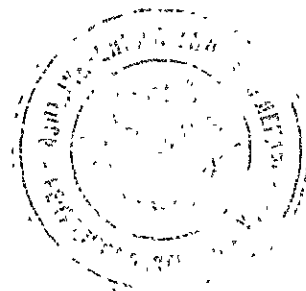
Инtrateкално приложение на лекарствената форма върху кучета, съдържаща само глицин (т.е. без ремифентанил) е провокирала възбуда, болка, дисфункция на задните крака и липса на координация. Предполага се, че тези ефекти са вторични и се дължат на помощното вещество глицин. Поради по-добрите буферни свойства на кръвта, по-бързо разреждане и ниска глицинова концентрация в крайния продукт Ремифентанил Торекс, тези находки нямат клинична значимост при интравенозното приложение на Ремифентанил Торекс.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията за преминаване през плацентата при плъхове и зайци показват, че поколението е изложено на действието на ремифентанил и/или неговите метаболити по време на растежа и развитието. Производните на ремифентанил преминават чрез млякото на плъхове в лактация.

Ремифентанил, приложен интравенозно в доза 0.5 mg/kg за 70 дни понижава фертилитета на мъжки плъхове, което отговаря на приблизително 250 пъти по-висока доза от препоръчителната болус доза от 2 microgram/kg при хора. Фертилитетът на женски плъхове не се повлиява в дози до 1 mg/kg, приложени за най-малко 15 дни преди оплождането. Не се наблюдава тератогенен ефект на ремифентанил в дози до 5 mg/kg при плъхове и 0.8 mg/kg при зайци. Приложението на ремифентанил на плъхове в периода на късна бременност или 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 позитивни находки в серия *in vitro* и *in vivo* генотоксични тестове, с изключение на *in vitro* тест с миши лимфом, който е дал позитивен резултат с метаболитна активация. Тъй като резултатите за лимфома у мишки не са потвърдени в по-нататъшни *in vitro* и *in vivo* тестове не се предполага, че приложението на ремифентанил води до генотоксичен риск за пациентите.

Канцерогенност

На са провеждани дългосрочни проучвания с ремифентанил за карциногенност у животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

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

Ремифентанил не трябва да се смесва с разтворите за инжекции Рингер лактат или Рингер лактат и глюкоза 50 mg/ml (5 %). Ремифентанил Торекс не трябва да се смесва с пропофол в един и същ разтвор за интравенозно приложение. За съвместимостите с други лекарствени средства при приложение в интравенозен катетър, вижте точка 6.6.

Приложението на Ремифентанил Торекс с една и съща интравенозна система, заедно с кръв/серум/плазма не се препоръчва, тъй като специфичните естерази в кръвните продукти могат да го хидролизират до неактивни метаболити.

Ремифентанил Торекс не трябва да се смесва с други лекарствени средства преди приложение.

6.3 Срок на годност

Преди отваряна на опаковката:

Ремифентанил Торекс 1 mg: 2 години

Ремифентанил Торекс 2 mg: 2 години

Ремифентанил Торекс 5 mg: 2 години

След разтваряне/ разреждане:

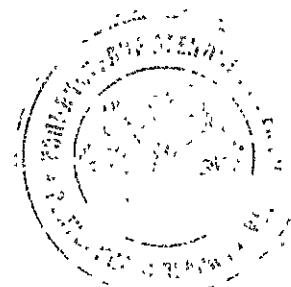
Химическата и физична стабилност при употреба е демонстрирана за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на този, който го прилага. Обичайно, този срок не трябва да бъде повече от 24 h при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да не се охлажда и замразява.



За условията за съхранение на готовите за приложение разтвори на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Ремифентанил Торекс 1 mg: 4 ml флакон от безцветно стъкло (клас I) с бромобутилов гумен стопер и капаче.

Ремифентанил Торекс 2 mg: 6 ml флакон от безцветно стъкло (клас I) с бромобутилов гумен стопер и капаче.

Ремифентанил Торекс 5 mg: 10 ml флакон от безцветно стъкло (клас I) с бромобутилов гумен стопер и капаче.

Опаковка: 5 флакона в една опаковка

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Разтваряне:

Разтворите на Торекс за интравенозно приложение трябва да се приготвят чрез добавяне на определен обем от посочените разтворители, за постигане на концентрация на изходния разтвор от приблизително 1mg/ml (вижте таблицата по-долу)

Лекарствен продукт	Обем на разтворителя	Концентрация на изходния разтвор
Ремифентанил Торекс 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Ремифентанил Торекс 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Ремифентанил Торекс 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Да се разклаща до пълно разтваряне. Полученият разтвор трябва да бъде бистър, безцветен и без видими частици.

Разреждане:

Изходният разтвор на Ремифентанил Торекс 1 mg/ 2 mg/ 5 mg не трябва да се прилага без по-нататъшно разреждане до концентрации от 20 до 250 micrograms/ml (50 micrograms/ml е препоръчаната концентрация за възрастни, а 20 до 25 micrograms/ml е препоръчвана за деца на и над 1 година) с един от следните разтвори за интравенозно приложение, изброени по-долу.

За таргетно-контролирана инфузия (TCI) препоръчителната концентрация на разтвора от Ремифентанил Торекс е 20 до 50 micrograms/ml.

Разреждането зависи от техническите възможности на инфузионния апарат и индивидуалните нужди на пациента.

За разреждане трябва да се използват някои от следните разтвори:

Вода за инжекции

Глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор

Глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор и натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор

Натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инфузионен разтвор

Натриев хлорид 4.5 mg/ml (0.45 %) инфузионен разтвор

За приложение чрез интравенозен катетър могат да се използват и следните разтвори за интравенозно приложение:

Рингер лактат, инфузионен разтвор

Рингер лактат и глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор



Ремифентанил Торекс е съвместим с пропофол, когато се прилагат чрез интравенозен катетър.

Да не се използват други разтвори.

Разтворът трябва да се оцени визуално за наличие на видими частици преди приложението. Разтворът трябва да се използва само, ако е бистър и липсват видими частици.

Най-добре е интравенозните инфузии ремифентанил да се прилагат в момента на приготвянето (вижте точка 6.3).

Съдържанието на флакона е за еднократна употреба. Всеки неизползван разтвор трябва да се унищожава според изискванията.

На следващите таблици са представени основните правила за скорост на инфузия на ремифентанил при мануално контролирана инфузия:

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Torrex Chiesi Pharma GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Vienna
Австрия
Телефон: + 43 1 407391922
Факс: + 43 1 407391929

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

