

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Към Рег. №	20220107/08/08
Разрешение №	68228-3021-03-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремифентанил хамелн 1 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
Remifentanil hameln 1 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion

Ремифентанил хамелн 2 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
Remifentanil hameln 2 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion

Ремифентанил хамелн 5 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
Remifentanil hameln 5 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ремифентанил хамелн 1 mg

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид (remifentanil hydrochloride), еквивалентен на 1 mg ремифентанил (remifentanil).

Ремифентанил хамелн 2 mg

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид (remifentanil hydrochloride), еквивалентен на 2 mg ремифентанил (remifentanil).

Ремифентанил хамелн 5 mg

Един флакон съдържа ремифентанилов хидрохлорид (remifentanil hydrochloride), еквивалентен на 5 mg ремифентанил (remifentanil).

Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 1 mg ремифентанил, когато е разтворен според указанията.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
(Прах за концентрат)

Бял до почти бял или жълтеникав, компактен прах

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Ремифентанил хамелн е показан за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти на възраст 18 и повече години, които са на лечение в интензивно отделение.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремифентанил трябва да се прилага само в условия, които са напълно оборудвани за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция, и от лица, специално обучени в използването на анестетици и в разпознаването и третирането на очакваните нежелани реакции на мощни опиоиди, включително дихателна и сърдечна реанимация. Такова обучение трябва да включва интубиране и поддържане на проходими дихателни пътища и асистирана вентилация.

Дозировка

4.2.1 Обща анестезия

Приложението на ремифентанил трябва да бъде индивидуализирано според отговора на пациента.

4.2.1.1 Възрастни

Приложение чрез мануално контролирана инфузия (МСІ)

Таблица 1: Насоки за дозиране при възрастни

	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ РЕМИФЕНТАНИЛ ($\mu\text{g/kg}$)	ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ НА РЕМИФЕНТАНИЛ ($\mu\text{g/kg/min}$)	
		Начална скорост	Интервал
	Увод в анестезия		
	1 (прилагана най-малко в продължение на 30 секунди)	0,5 до 1	-
Съпътстващ анестетик	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 $\mu\text{g/kg/min}$)	0,5 до 1	0,25	0,05 до 2

Когато се прилага чрез болус инжекция при индукция, ремифентанил трябва да се прилага в продължение на не по-малко от 30 секунди.

В препоръчаните по-горе дози ремифентанил значително намалява количеството на сънотворните лекарствени продукти, необходими за поддържане на анестезията. Поради това изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне повишаването на честотата на хемодинамичните нежелани реакции на ремифентанил (хипотония и брадикардия).

Няма налични данни за препоръчителни дози при едновременна употреба на други сънотворни средства, различни от изброените в таблицата, с ремифентанил.



Увод в анестезия

За увод в анестезия ремифентанил трябва да се прилага със стандартна доза съответно средство, като пропофол, тиопентон или изофлуран. Прилагането на ремифентанил след съответно средство ще намали честотата на мускулна ригидност. Ремифентанил може да се прилага със скорост на инфузията от 0,5 до 1 $\mu\text{g/kg/min}$, със или без първоначална болус инжекция от 1 $\mu\text{g/kg}$, прилагана в продължение на не по-малко от 30 секунди. Ако ендотрахеалната интубация трябва да се извърши повече от 8 до 10 минути след началото на инфузията на ремифентанил, болус инжекция не е необходима.

Поддържане на анестезия при вентилирани пациенти

След ендотрахеална интубация скоростта на инфузия на ремифентанил трябва да се намали в съответствие с анестезиологичната техника, както е посочено в таблицата по-горе. Поради бързото начало и кратката продължителност на действие на ремифентанил, скоростта на приложение по време на анестезия 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 получена лека анестезия могат да се прилагат допълнителни болус инжекции на всеки 2 до 5 минути.

Анестезия при анестезирани пациенти със спонтанно дишане с подсигурени дихателни пътища (като например анестезия с ларингеална маска)

При анестезирани пациенти със спонтанно дишане с подсигурени дихателни пътища е възможно да се прояви респираторна депресия. Поради това трябва да се обърне внимание на респираторните реакции, евентуално съчетани с мускулна ригидност. Необходимо е специално внимание за адаптиране на дозата към изискванията на пациента и може да се наложи подпомагане на вентилацията. Трябва да са налице подходящи условия за наблюдение на пациентите, на които се прилага ремифентанил. От съществено значение е тези съоръжения да бъдат напълно оборудвани за работа с всички степени на респираторна депресия (трябва да има оборудване за интубация) и/или мускулна ригидност (за повече информация вж. точка 4.4).

Препоръчителната начална скорост на инфузия за допълнителна аналгезия при анестезирани пациенти със спонтанно дишане е 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$ с титриране до постигане на ефект. Проучен е диапазон на скоростта на инфузия от 0,025 до 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Болус инжекциите не се препоръчват при анестезирани пациенти със спонтанно дишане.

Съътстващи лекарствени продукти

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

Дозите на следните лекарствени продукти, използвани в анестезията, са намалени с до 75 % при едновременна употреба с ремифентанил: изофлуран, тиопентон, пропофол, мидазолам и темазепам.

Насоки за прекратяване на лечението в непосредствения следоперативен период

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил не е налична остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след прекратяване на лечението. При пациенти, подложени на хирургични процедури, при които се очаква следоперативна болка, трябва да бъдат приложени аналгетици преди прекратяване на ремифентанил. Трябва да се осигури достатъчно време за достигане на максималния ефект на по-дълго действащия аналгетик. Изборът на аналгетик трябва да е подходящ за хирургичната процедура на пациента и нивото на следоперативните грижи.

Ако по-дългодействащият аналгетик не е достигнал необходимия ефект преди края на операцията, може да се наложи прилагането на ремифентанил да продължи, за да се поддържа аналгезията през непосредствения следоперативен период, докато по-дългодействащият аналгетик достигне максималния си ефект.



Препоръчва се пациентите да бъдат внимателно наблюдавани след операцията за поява на болка, хипотония и брадикардия.

Допълнителна информация за приложението при механично вентилирани пациенти в интензивното отделение е дадена в точка 4.2.3.

При пациенти със спонтанно дишане началната скорост на инфузия на ремифентанил може да се намали до 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, а след това може да се увеличава или намалява на всеки 5 min на стъпки от 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$, за да се балансира степента на аналгезия спрямо степента на респираторна депресия.

При пациенти със спонтанно дишане не се препоръчват болус дози за аналгезия през следоперативния период.

Приложение чрез целево контролирана инфузия (TCI)

Увод и поддържане на анестезия при вентилирани пациенти

Приложението на ремифентанил чрез TCI трябва да става заедно с интравенозно или инхалаторно сънотворно средство по време на увод и поддържане на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вж. таблица 1 по-горе за мануално контролирана инфузия). В комбинация с тези лекарствени продукти обикновено може да се постигне адекватна аналгезия за въвеждане в анестезия и операция с целеви концентрации на ремифентанил в кръвта от 3 до 8 ng/ml. Ремифентанил трябва да се титрира според индивидуалния отговор на пациента. При особено стимулиращи хирургични процедури може да се наложи достигане на целеви концентрации в кръвта до 15 ng/ml.

В препоръчаните по-горе дози ремифентанил значително намалява количеството на сънотворното средство, необходимо за поддържане на анестезията. Поради това изофлуран и пропофол трябва да се прилагат според препоръките, за да се избегне повишаването на честотата на хемодинамичните реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил (вж. таблица 1 по-горе за мануално контролирана инфузия).

В следващата таблица е представена еквивалентната концентрация на ремифентанил в кръвта при използване на подхода TCI спрямо различни мануално контролирани скорости на инфузия при *steady state*:

Таблица 2: Концентрации на ремифентанил в кръвта (нанограми/мл), изчислени с помощта на фармакокинетичния модел на Minto (1997 г.) при пациент с тегло 70 kg, 170 cm, 40-годишен мъж, за различни мануално контролирани скорости на инфузия (микрограми/kg/min) при steady state

Скорост на инфузия на ремифентанил (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

Тъй като няма достатъчно данни, не се препоръчва прилагането на ремифентанил чрез TCI за анестезия при спонтанна вентилация.



Насоки за прекратяване/продължаване на лечението в непосредствения следоперативен период
В края на операцията, когато инфузията на TCI е преустановена или целевата концентрация е намалена, спонтанното дишане вероятно ще се възстанови при изчислени концентрации на ремифентанил в диапазона от 1 до 2 ng/ml. Както и при мануално контролираната инфузия, следоперативната аналгезия трябва да бъде установена преди края на операцията с продългодействащи аналгетици (вж. също *Насоки за прекратяване/продължаване на лечението през непосредствения следоперативен период в раздела по-горе за приложение чрез мануално контролирана инфузия (MCI)*).

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

4.2.1.2 Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 12 години)

Въпреки че са открити няколко проучвания, които сочат за възможно съвместно приложение на ремифентанил и интравенозен анестетик като пропофол, наличната информация не се счита за достатъчна, за да се дадат препоръки за дозата.

Ремифентанил чрез TCI не е проучван при педиатрични пациенти и поради това прилагането на ремифентанил чрез TCI не се препоръчва при тези пациенти.

Поддържане на анестезия

За поддържане на анестезия се препоръчват следните дози ремифентанил (вж. таблица 3):

Таблица 3: Насоки за дозиране при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 12 години)

СЪПЪТСТВАЩ АНЕСТЕТИК*	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ РЕМИФЕНТАНИЛ (µg/kg)	ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ НА РЕМИФЕНТАНИЛ (µg/kg/min)	
		Начална скорост	Скорост на поддържане
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

** където е наличен на пазара

Когато се прилага чрез болус инжекция, ремифентанил трябва да се прилага в продължение на не по-малко от 30 секунди. Операцията не трябва да започва преди изтичането на поне 5 минути след началото на инфузията на ремифентанил, ако не е била приложена едновременно и болус доза.

При изключително прилагане на азотен оксид (70 %) и ремифентанил скоростта на инфузията за поддържане на анестезията трябва да бъде между 0,4 и 3 µg/kg/min. Данните, получени от възрастни, предполагат, че 0,4 µg/kg/min може да бъде удобна начална доза, въпреки че липсват конкретни проучвания.

Педиатричните пациенти трябва да се наблюдават и дозата да се титрира до дълбочината на аналгезията, подходяща за хирургичната процедура.

Съпътстващи лекарствени продукти

В препоръчаните по-горе дози ремифентанил значително намалява количеството на сънотворните средства, необходими за анестезията. Поради това изофлуран, халотан и



севофлуран трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне повишаването на честотата на хемодинамичните реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил.

Не са налични убедителни данни за препоръки за дозата при едновременна употреба на други сънотворни средства с ремифентанил. Дозата и продължителността на едновременната употреба на бензодиазепини и сродни на тях лекарства трябва да бъдат ограничени до най-ниската ефективна доза и лечението да бъде възможно най-кратко (вж. по-горе и точки 4.4 и 4.5).

Насоки за лечение на пациентите в непосредствения следоперативен период/създаване на алтернативна анестезия преди прекратяването на ремифентанил

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил не е налична остатъчна активност в рамките на 5 до 10 минути след прекратяване на лечението. При пациенти, подложени на хирургични процедури, при които се очаква следоперативна болка, трябва да бъдат приложени аналгетици преди прекратяване на ремифентанил. Трябва да се осигури достатъчно време за достигане на максималния ефект на по-дълго действащия аналгетик. Изборът на лекарствен(и) продукт(и), дозата и времето на приложение трябва да бъдат планирани предварително и индивидуално съобразени с хирургичната процедура на пациента и очакваното ниво на следоперативни грижи (вж. точка 4.4).

4.2.1.3 Новородени и кърмачета (на възраст под 1 година)

Въпреки наличието на подкрепящи клинични данни, опитът с ремифентанил е ограничен при новородени бебета и кърмачета (на възраст под 1 година; вж. точка 5.1). Фармакокинетичният профил на ремифентанил при новородени и кърмачета (на възраст под 1 година) е сравним с този, наблюдаван при възрастни, след корекция за разликите в телесното тегло (вж. точка 5.2). Въпреки това приложението на ремифентанил не се препоръчва за тази възрастова група.

Употреба за обща интравенозна анестезия (TIVA): Опитът от клинични изпитвания на ремифентанил за TIVA при кърмачета е ограничен (вж. точка 5.1). Въпреки това няма достатъчно клинични данни, за да се направят препоръки за дозата.

4.2.1.4 Специални групи пациенти

За препоръки за дозата при специални групи пациенти (пациенти в старческа възраст и със затлъстяване, пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, пациенти, подложени на неврохирургия и пациенти с ASA III/IV; вж. точка 4.2.4).

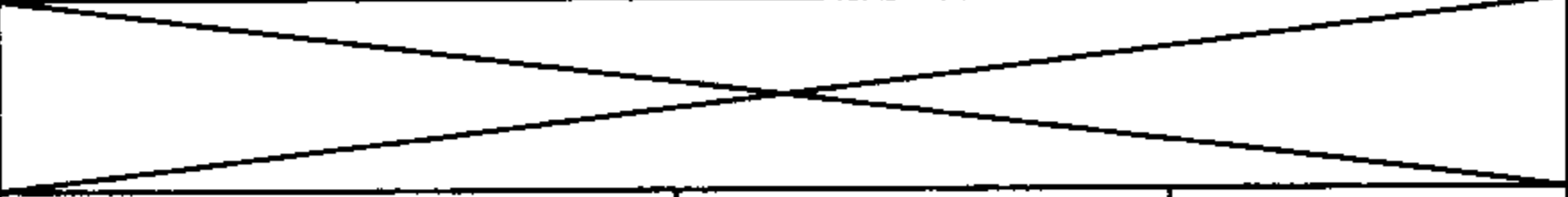
4.2.2 Анестезия при сърдечна хирургия

Приложение чрез мануално контролирана инфузия (MCI)

За препоръчителни дози при пациенти, подложени на сърдечна операция, вж. таблица 4 по-долу:



Таблица 4: Насоки за дозиране при анестезия при сърдечна хирургия:

ПОКАЗАНИЕ	БОЛУС ИНЖЕКЦИЯ С РЕМИФЕНТАНИЛ ($\mu\text{g/kg}$)	ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ИНФУЗИЯ НА РЕМИФЕНТАНИЛ ($\mu\text{g/kg/min}$)	
		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)			
• Пропофол (начална доза 50 $\mu\text{g/kg/min}$)	0,5 до 1	1	0,003 до 4
	0,5 до 1	1	0,01 до 4,3
Продължаване на пост-оперативна аналгезия, преди екстубиране	Не се препоръчва	1	0 до 1

Период на увод в анестезия

След прилагане на сънотворното средство за постигане на загуба на съзнание, ремифентанил трябва да се прилага с начална скорост на инфузия от 1 $\mu\text{g/kg/min}$. Не се препоръчва използването на болус инжекции с ремифентанил по време на увода при пациенти с предстояща сърдечна хирургия. Ендотрахеалната интубация не трябва да се извършва преди да са минали най-малко 5 минути след началото на инфузията.

Период на поддържане на анестезията

След ендотрахеална интубация скоростта на инфузия на ремифентанил трябва да се титрира според нуждите на пациента. При необходимост могат да се прилагат и допълнителни болус дози. При сърдечно болни пациенти с висок риск, като например пациенти, подложени на клапна хирургия или с влошена левокамерна функция, трябва да се прилага максимална болус доза от 0,5 $\mu\text{g/kg}$.

Тези препоръки за дозиране се прилагат и по време на кардиопулмонарен байпас в хипотермични условия (вж. точка 5.2).

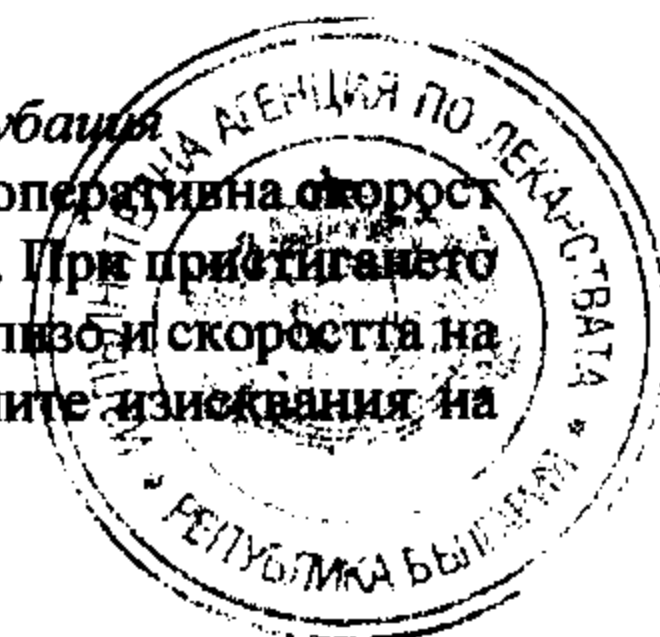
Съпътстващи лекарствени продукти

В препоръчаните по-горе дози ремифентанил значително намалява количествата на сънотворните средства, необходими за анестезията. Поради това изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне повишаването на честотата на хемодинамичните реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил.

Няма налични данни за препоръки за дозата при едновременна употреба на други сънотворни средства с ремифентанил (вж. в раздела по-горе: *Прилагане чрез мануално контролирана инфузия (MCI), Съпътстващи лекарствени продукти*).

Насоки за следоперативно лечение на пациента

Продължаване на следоперативната аналгезия с ремифентанил преди екстубация
Препоръчва се инфузията на ремифентанил да се поддържа на крайната интраоперативна скорост по време на прехвърлянето на пациентите в зоната за следоперативни грижи. При пристигането в тази зона нивото на аналгезия и седация на пациента трябва да се следи отблизо и скоростта на инфузия на ремифентанил да се коригира, за да отговаря на индивидуалните изисквания на



пациента (за допълнителна информация относно лечението на пациенти с интензивни грижи вж. точка 4.2.3).

Създаване на алтернативна анестезия преди прекратяването на ремифентанил

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил не е налична остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след прекратяване на лечението. Преди прекратяване на лечението с ремифентанил на пациентите трябва да се приложат алтернативни аналгетични и седативни лекарствени продукти достатъчно време предварително, за да може да се достигнат терапевтичните ефекти на тези лекарствени продукти. Изборът на лекарствен(и) продукт(и), дозата и времето на приложение трябва да бъдат планирани предварително преди отделянето на пациента от вентилационния апарат.

Насоки за прекратяване на ремифентанил

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил, при сърдечно болни пациенти са докладвани хипертония, треперене и болка непосредствено след прекратяване на ремифентанил (вж. точка 4.8). За да се сведе до минимум рискът от появата им, трябва да се установи адекватна алтернативна аналгезия (както е описано по-горе), преди да се прекрати инфузията на ремифентанил. Скоростта на инфузията трябва да се намалява със стъпки от 25 % на най-малко 10-минутни интервали до прекратяване на инфузията. По време на отделянето от вентилационния апарат инфузията на ремифентанил не трябва да се увеличава, а само да се понижава титрирането, допълнено при необходимост с алтернативни аналгетици. Хемодинамичните промени, като хипертония и тахикардия, трябва да се лекуват с алтернативни лекарствени продукти, както е подходящо.

Когато като част от схемата за преход към алтернативна аналгезия се прилагат други опиоидни средства, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Ползата от осигуряването на адекватна следоперативна аналгезия винаги трябва да се балансира с потенциалния риск от респираторна депресия при тези средства.

Приложение чрез таргетно контролирана инфузия (TCI)

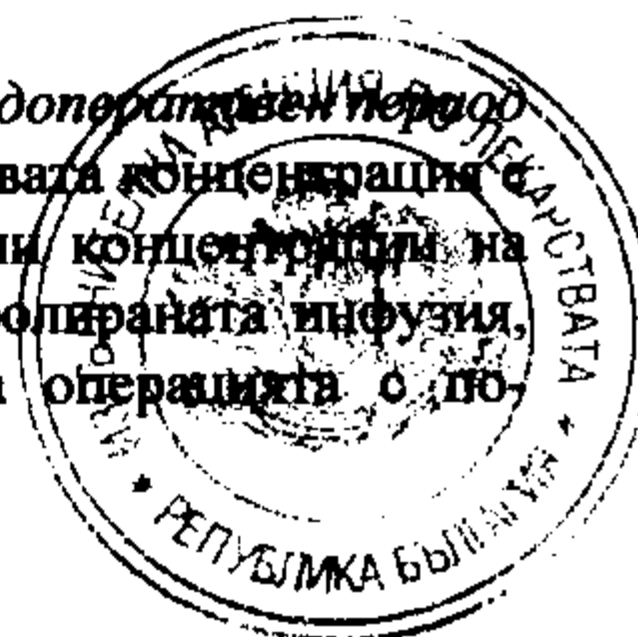
Увод и поддържане на анестезия

Ремифентанил чрез TCI трябва да се използва в комбинация с интравенозно или инхалаторно сънотворно средство по време на увод и поддържане на анестезия при вентилирани възрастни пациенти (вж. Таблица 4: Насоки за дозиране при анестезия при сърдечна хирургия в точка 4.2.2). В комбинация с тези средства адекватна аналгезия за сърдечна хирургия обикновено се постига в горната част на диапазона на целевите концентрации на ремифентанил в кръвта, отколкото при използването за общи хирургични процедури. След титриране на ремифентанил в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, в клинични проучвания са използвани концентрации в кръвта до 20 ng/ml.

В препоръчаните по-горе дози ремифентанил значително намалява количествата на сънотворните средства, необходими за поддържане на анестезията. Поради това изофлуран и пропофол трябва да се прилагат, както е препоръчано по-горе, за да се избегне повишаването на честотата на хемодинамичните реакции (хипотония и брадикардия) на ремифентанил. (вж. Таблица 4: Насоки за дозиране при анестезия при сърдечна хирургия по-горе). За информация относно концентрациите на ремифентанил в кръвта, постигнати при мануално контролирана инфузия, вижте Таблица 2: Концентрации на ремифентанил в кръвта (ng/ml), изчислени с помощта на модела на Minto (1997 г.) в точка 4.2.1.1).

Насоки за прекратяване/продължаване на лечението в непосредствения следоперативен период

В края на операцията, когато инфузията чрез TCI е преустановена или целевата концентрация е намалена, спонтанното дишане вероятно ще се възстанови при изчислени концентрации на ремифентанил в диапазона от 1 до 2 ng/ml. Както и при мануално контролираната инфузия, следоперативната аналгезия трябва да бъде установена преди края на операцията с по-



дългодействащи аналгетици (вж. също *Насоки за прекратяване на лечението през непосредствения следоперативен период* в точка 4.2.1.1).

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

Педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 12 години)

Въпреки че съществуват няколко примери за използването на ремифентанил в сърдечна хирургия, тези данни не се считат за достатъчни, за да се дадат препоръки за дозата.

4.2.3 Използване в интензивно отделение

4.2.3.1 Възрастни

Ремифентанил може да се използва за осигуряване на аналгезия при механично вентилирани пациенти на интензивно лечение. Ако е необходимо, трябва да се прилагат допълнително седативни лекарствени продукти.

Ремифентанил е достатъчно проучен при пациенти в интензивно отделение в добре контролирани клинични изпитвания за период до три дни. Тъй като съществуват само спорадични съобщения за лечение след период от три дни, доказателствата за безопасност и ефикасност при по-продължително лечение не могат да се считат за установени. Поради това не се препоръчва употреба по-дълга от три дни.

Поради липсата на данни прилагането на ремифентанил чрез TCI не се препоръчва при пациенти в интензивни отделения.

При възрастни е препоръчително ремифентанил да се въвежда със скорост на инфузия от 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) до 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Скоростта на инфузията трябва да се титрира на стъпки от 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h), за да се постигне желаното ниво на седация и аналгезия. Между отделните корекции на дозата трябва да се изчака период от поне 5 минути. Нивото на седация и аналгезия трябва да се следи внимателно, редовно да се преоценява и съответно да се коригира скоростта на инфузия на ремифентанил. Ако се достигне скорост на инфузия от 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) и не се постигне желаното ниво на седация, се препоръчва да се започне дозиране с подходящо седативно средство (вж. по-долу). Дозата на седативното средство трябва да се титрира, за да се постигне желаното ниво на седация. Ако е необходима допълнителна аналгезия, скоростта на инфузия на ремифентанил може да се увеличи на стъпки от 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

В следващата таблица са обобщени началната скорост на инфузия и типичният дозов диапазон за осигуряване на аналгезия и седация при отделни пациенти:

Таблица 5: Насоки за дозиране при прилагане на ремифентанил при лечение в интензивно отделение

ПРОДЪЛЖИТЛНА ИНФУЗИЯ С РЕМИФЕНТАНИЛ µg/kg/min (µg/kg/h)	
Начална скорост	Интервал
0,1 (6) до 0,15 (9)	0,006 (0,36) до 0,74 (44,4)

Болусните дози ремифентанил не се препоръчват в условията на лечение в интензивно отделение.



Прилагането на ремифентанил ще намали необходимата доза на всички съпътстващи седативни лекарствени продукти. Типичните начални дози за седативни лекарствени продукти, ако са необходими, са дадени по-долу:

Таблица 6: Препоръчителни начални дози за седативни лекарствени продукти, ако са необходими

Седативен лекарствен продукт	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 разделно титриране на съответните лекарствени продукти, седативните лекарствени продукти не трябва да се прилагат като смес.

Допълнителна аналгезия при вентилирани пациенти, подложени на болезнени процедури

Може да се наложи увеличаване на съществуващата скорост на инфузия на ремифентанил, за да се осигури допълнително аналгетично действие за вентилирани пациенти, подложени на стимулиращи и/или болезнени процедури, като ендотрахеална аспирация, превръзка на рани и физиотерапия. Препоръчително е да се поддържа скорост на инфузия на ремифентанил от поне 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) в продължение на поне 5 минути преди началото на стимулиращата процедура. Допълнителни корекции на дозата могат да се правят на всеки 2 до 5 минути на стъпки от 25 %-50 % в очакване на или в отговор на допълнително изискване за аналгезия. За осигуряване на допълнителна аналгезия по време на болезнени и стимулиращи процедури е прилагана средна скорост на инфузия от 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$ (15 $\mu\text{g/kg/h}$), максимум 0,74 $\mu\text{g/kg/min}$ (44,4 $\mu\text{g/kg/h}$).

Създаване на алтернативна аналгезия преди преустановяване на ремифентанил

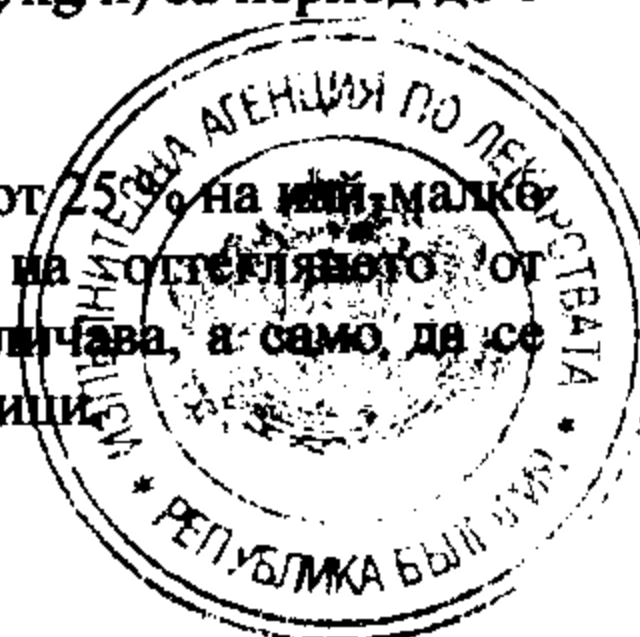
Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил не е налична остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след прекратяване на инфузията, независимо от продължителността на инфузията. След прилагане на ремифентанил трябва да се има предвид възможността за развитие на толерантност, хипералгезия и свързаните с това хемодинамични промени, когато се използва в отделение за интензивно лечение (вж. точка 4.4). Поради това преди прекратяване на лечението с ремифентанил на пациентите трябва да се приложат алтернативни аналгетични и седативни лекарствени продукти достатъчно време предварително, за да може да се достигнат терапевтичните ефекти на тези лекарствени продукти и да се предотвратят хипералгезия и свързаните с това хемодинамични промени. Поради това се препоръчва изборът на лекарствен(и) продукт(и), дозата и времето на приложение да се планират преди прекратяване на ремифентанил. Дългодействащи или интравенозни или локални аналгетици, които могат да бъдат контролирани от медицинския персонал или от пациента, са алтернативни възможности за аналгезия и трябва да бъдат внимателно избрани според нуждите на пациента.

Продължителното прилагане на μ -опиоидни агонисти може да предизвика развитие на толерантност.

Насоки за екстубация и прекратяване на ремифентанил

За да се осигури плавно излизане от режим, базиран на ремифентанил, се препоръчва скоростта на инфузия на ремифентанил да се титрира поетапно до 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) за период до 1 час преди екстубация.

След екстубация скоростта на инфузията трябва да се намалява със стъпки от 25% на най-малко 10-минутни интервали до прекратяване на инфузията. По време на оттеглянето от вентилационния апарат инфузията на ремифентанил не трябва да се увеличава, а само да се титрира надолу, като при необходимост се допълва с алтернативни аналгетици.



При прекратяване на ремифентанил, интравенозната канюла трябва да се почисти или отстрани, за да се предотврати последващо неволно приложение.

Когато като част от схемата за преход към алтернативна аналгезия се прилагат други опиоидни лекарствени продукти, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Ползата от осигуряването на адекватна аналгезия винаги трябва да се балансира с потенциалния риск от респираторна депресия при тези лекарствени продукти.

4.2.3.2 Педиатрични пациенти в интензивно отделение

Въпреки че съществуват няколко примери за използването на ремифентанил при педиатрични пациенти в интензивно отделение, тези данни не са достатъчни, за да се даде препоръка за дозата.

4.2.3.3 Пациенти с бъбречно увреждане в интензивно отделение

Не са необходими корекции на препоръчаните по-горе дози при пациенти с бъбречно увреждане, включително такива, подложени на бъбречно-заместителна терапия, но въпреки това клирънсът на метаболита на карбоксилната киселина е намален при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

4.2.4 Специални популации

4.2.4.1 Хора в старческа възраст (над 65 години)

Обща анестезия

Трябва да се внимава при прилагането на ремифентанил при тази популация.

Първоначалната начална доза ремифентанил, прилагана при пациенти над 65 години, трябва да бъде половината от препоръчителната доза за възрастни и след това да се титрира според индивидуалните нужди на пациента, тъй като при тази популация пациенти е наблюдавана повишена чувствителност към фармакодинамичните ефекти на ремифентанил. Това адаптиране на дозата се отнася за прилагането по време на всички фази на анестезията, включително увод, поддържане и непосредствена следоперативна аналгезия.

Поради повишената чувствителност на пациентите в старческа възраст към ремифентанил, когато се прилага ремифентанил чрез TCI при тази популация, първоначалната целева концентрация трябва да бъде 1,5 до 4 ng/ml с последващо титриране в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

Анестезия по време на сърдечна операция

Не е необходимо намаляване на първоначалната доза (вж. точка 4.2.2).

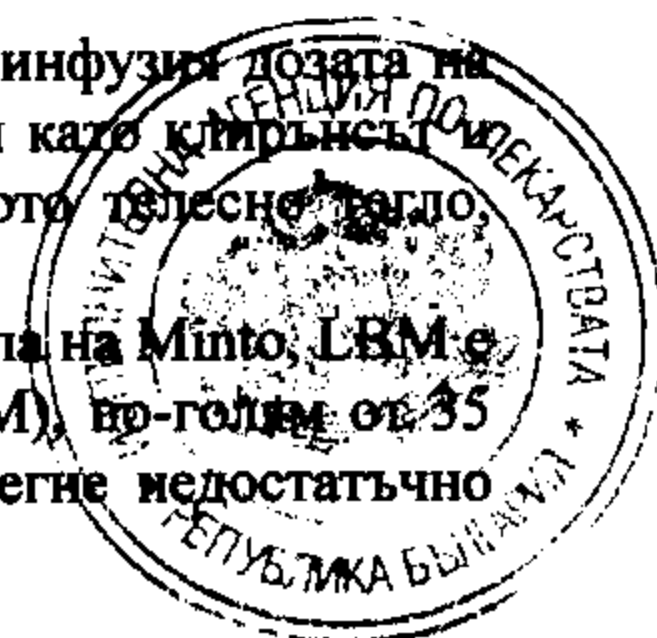
Лечение в интензивно отделение

Не се изисква намаляване на началната доза (вж. точка Използване в интензивно отделение по-горе).

4.2.4.2 Пациенти със затлъстяване

При пациенти със затлъстяване се препоръчва при мануално контролирана инфузия дозата на ремифентанил да се намали и да се базира на идеалното телесно тегло, тъй като клирънсът и обемът на разпределение на ремифентанил по-добре корелират с идеалното телесно тегло, отколкото с действителното телесно тегло.

При изчислението на телесното тегло без мазнини (LBM), използвано в модела на Minto, LBM е вероятно да бъде подценено при пациентки с индекс на телесна маса (ИТМ), по-голям от 35 kg/m², и при пациенти мъже с ИТМ, по-голям от 40 kg/m². За да се избегне недостатъчно



дозирание при тези пациенти, ремифентанил чрез TCI трябва да се титрира внимателно според индивидуалния отговор.

4.2.4.3 Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на проведените до момента изследвания не е необходима корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително пациенти в интензивно отделение; при тези пациенти обаче се наблюдава намален клирънс на метаболита на карбоксилната киселина.

4.2.4.4 Пациенти с чернодробно увреждане

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

4.2.4.5 Пациенти, подложени на неврохирургия

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

4.2.4.6 Пациенти в ASA III/IV

Обща анестезия

Тъй като може да се очаква, че хемодинамичните ефекти на мощните опиоиди ще бъдат по-силно изразени при пациенти в ASA III/IV, трябва да се внимава при прилагането на ремифентанил в тази популация. Поради това се препоръчва първоначално намаляване на дозата и последващо титриране до постигане на ефект.

Данните за прилагането на ремифентанил при педиатрични пациенти в ASA III/IV не са убедителни и поради това не са дадени препоръки за дозата.

За прилагане чрез TCI при пациенти в ASA III или IV трябва да се използва по-ниска начална целева доза от 1,5 до 4 ng/ml и впоследствие да се титрира до постигане на ефект.

Анестезия при сърдечна хирургия

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



4.2.5 Насоки за скоростта на инфузия на ремифентанил при мануално контролирана инфузия (MCI)

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

Скорост на доставяне на лекарствения продукт (µg/kg/min)	Скорост на инфузията (ml/kg/h) за разтвори с концентрация на			
	20 µg/ml 1mg/50ml	25 µg/ml 1mg/40ml	50 µg/ml 1mg/20ml	250 µg/ml 10mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Не се препоръчва
0,025	0,075	0,06	0,03	Не се препоръчва
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Таблица 8: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) при 20 µg /ml разтвор

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0



Таблица 9: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) при 25 µg/ml разтвор

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Таблица 10: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) при 50 µg/ml разтвор

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Таблица 11: Скорост на инфузия на ремифентанил (ml/h) за 250 µg/ml разтвор

Скорост на инфузията (µg/kg/min)	Тегло на пациента (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00



Начин на приложение

Ремифентанил е предназначен само за интравенозна употреба и не трябва да се прилага като епидурална или интратекална инжекция (вж. точка 4.3).

Продължителните инфузии на ремифентанил трябва да се прилагат чрез калибрирано инфузионно устройство в бързо течаща интравенозна линия или чрез специална интравенозна линия. Тази инфузионна линия трябва да бъде свързана с венозната канюла или близо до нея и да бъде заредена, за да се сведе до минимум потенциалното мъртво пространство (вж. раздел 4.2.5 за таблици с примери за скоростта на инфузия според телесното тегло, за да се подпомогне титрирането на ремифентанил според анестезиологичните нужди на пациента).

Трябва да се внимава да се избегне запушване или прекъсване на инфузионните линии и линиите да се почистят адекватно, за да се отстрани остатъчният ремифентанил след употреба (вж. точка 4.4). Инфузионните линии/инфузионните системи трябва да се отстраняват след прекратяване на употребата, за да се избегне неволно приложение.

Ремифентанил може да се прилага и чрез таргетно контролирана инфузия (TCI) с одобрено инфузионно устройство, включващо фармакокинетичния модел на Minto с ковариати за възраст и телесно тегло без мазнини (LBM).

След реконституирането на лиофилизирания прах, ремифентанил не трябва да се прилага без допълнително разреждане.

За инструкции относно реконституирането /разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Ремифентанил е противопоказан за употреба като единствен лекарствен продукт за увод в анестезия.

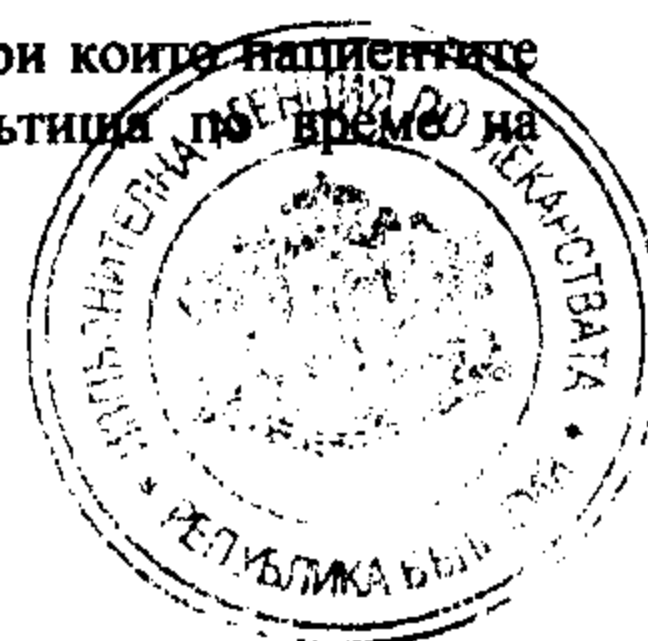
Тъй като в състава присъства глицин, Ремифентанил хамелн е противопоказан за епидурална и интратекална употреба (вж. точка 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ремифентанил трябва да се прилага само в условия, които са напълно оборудвани за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция, и от лица, специално обучени в използването на анестетици и в разпознаването и третирането на очакваните нежелани реакции на мощни опиоиди, включително дихателна и сърдечна реанимация. Такова обучение трябва да включва интубиране и поддържане на проходими дихателни пътища и асистирана вентилация.

Тъй като механично вентилирани пациенти в интензивни отделения не са достатъчно проучвани след период от три дни, не са установени доказателствата за безопасност и ефикасност при продължително лечение. Поради това не се препоръчва употреба по-дълга от три дни при пациенти в интензивни отделения.

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



Бързо преустановяване на действието

Поради много бързото преустановяване на действието на ремифентанил пациентите могат много бързо да излязат от анестезия и да не е налична остатъчна опиоидна активност в рамките на 5 до 10 минути след прекратяване на лечението с ремифентанил. По време на прилагане на ремифентанил като μ -опиоиден агонист трябва да се има предвид възможността за развитие на толерантност, хипералгезия и свързаните с това хемодинамични промени, когато се използва в отделение за интензивно лечение (вж. точка 4.2). Поради това преди прекратяване на лечението с ремифентанил на пациентите трябва да се приложат алтернативни аналгетични и седативни лекарствени продукти достатъчно време предварително, за да може да се достигнат терапевтичните ефекти на тези лекарствени продукти и да се предотвратят хипералгезия и свързаните с това хемодинамични промени.

При пациенти, подложени на хирургични процедури, при които се очаква следоперативна болка, трябва да бъдат приложени аналгетици преди прекратяване на ремифентанил. Трябва да се осигури достатъчно време за достигане на максималния ефект на по-дълго действащия аналгетик. Изборът на аналгетик трябва да е подходящ за хирургичната процедура на пациента и нивото на следоперативните грижи.

Когато като част от схемата за преход към алтернативна аналгезия се прилагат други опиоидни лекарствени продукти, ползата от осигуряването на адекватна следоперативна аналгезия винаги трябва да се балансира с потенциалния риск от респираторна депресия при тези лекарствени продукти.

Преустановяване на лечението и синдром на отнемане

Многократното приложение на кратки интервали за продължителни периоди може да доведе до развитие на синдром на отнемане след прекратяване на лечението. Симптоми след преустановяване на ремифентанил, включително тахикардия, хипертония и възбуда, са докладвани рядко при внезапно прекратяване на лечението, особено след продължително приложение за повече от 3 дни. Когато се съобщава за такива случаи, благоприятно действие е имало повторното включване на инфузията и постепенното намаляване на дозата. Не се препоръчва употребата на ремифентанил при механично вентилирани пациенти в интензивното отделение с продължителност на лечението над 3 дни.

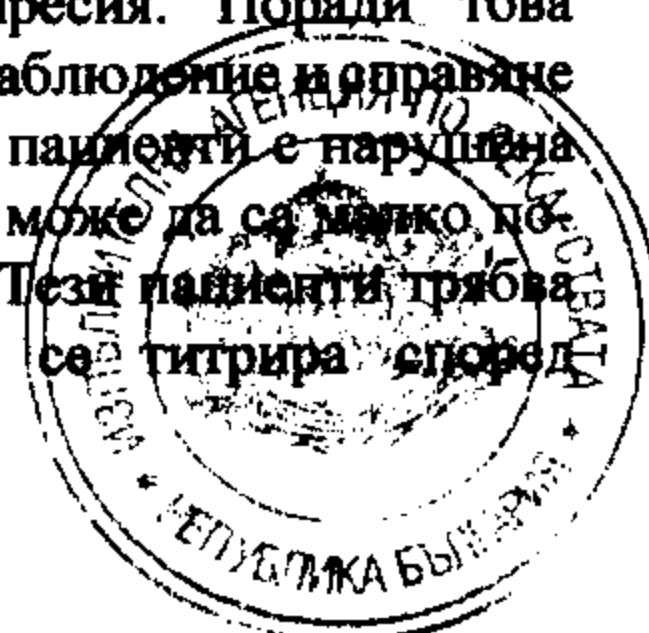
Мускулна ригидност - превенция и лечение

При препоръчаните дози може да се появи мускулна ригидност. Честотата на мускулната ригидност е свързана с дозата и скоростта на приложение. Поради това болус инжекциите трябва да се прилагат за не по-малко от 30 секунди.

Мускулната ригидност, предизвикана от ремифентанил, трябва да се лекува в контекста на клиничното състояние на пациента с подходящи поддържащи мерки, включително вентилационно подпомагане. Прекомерната мускулна ригидност, възникваща по време на увода в анестезия, трябва да се лекува чрез прилагане на невромускулен блокер и/или допълнителни сънотворни средства. Мускулната ригидност, наблюдавана по време на употребата на ремифентанил като аналгетик, може да се лекува чрез спиране или намаляване на скоростта на прилагане на ремифентанил. Отшумяването на мускулната ригидност след спиране на инфузията на ремифентанил настъпва в рамките на няколко минути. Алтернативно може да се приложи μ -опиоиден антагонист; това обаче може да обърне или отслаби аналгетичния ефект на ремифентанил.

Респираторна депресия - превантивни мерки и лечение

Дълбоката аналгезия се придружава от изразена респираторна депресия. Поради това ремифентанил трябва да се използва само в звена, в които има условия за наблюдение и справяне с респираторната депресия. Специално внимание трябва да се обърне на пациентите с нарушена белодробна функция и с тежки чернодробни увреждания. Тези пациенти може да са много по-чувствителни към респираторно-депресивните ефекти на ремифентанил. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани и дозата на ремифентанил да се титрира според индивидуалните нужди на пациента.



Появата на респираторна депресия трябва да се овладее по подходящ начин, включително чрез намаляване на скоростта на инфузията с 50 % или чрез временно прекратяване на инфузията. Не е доказано, че ремифентанил причинява повторна респираторна депресия дори след продължително приложение. Въпреки това при наличие на смущаващи фактори (например, неволно прилагане на болус дози (вж. раздела по-долу) и едновременно прилагане на продългодействащи опиоиди), се съобщава за респираторна депресия, настъпваща до 50 минути след прекратяване на инфузията. Тъй като много фактори могат да повлияят на следоперативното възстановяване, важно е да се гарантира, че е постигнато пълно съзнание и адекватно спонтанно дишане, преди пациентът да бъде изписан от реанимационния сектор.

Сърдечно-съдови ефекти

Хипотонията и брадикардията могат да доведат до асистолия и сърдечен арест (вж. точки 4.5 и 4.8), които могат да бъдат овладени чрез намаляване на скоростта на инфузия на ремифентанил или на дозата на съпътстващите анестетици или чрез използване на интравенозни течности, вазопресори или антихолинергични лекарствени продукти, както е подходящо.

Изтощените, хиповолемичните и пациентите в старческа възраст могат да бъдат по-чувствителни към сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил.

Некоректно приложение

В мъртвото пространство на интравенозната линия и/или канюла може да се намира достатъчно количество ремифентанил, което да причини респираторна депресия, апнея и/или мускулна ригидност, ако линията се промие с интравенозни течности или други лекарствени продукти. Това може да бъде избегнато чрез прилагане на ремифентанил в бързо течаща интравенозна линия или чрез специална интравенозна линия, която се отстранява при прекратяване на ремифентанил.

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

Риск при едновременна употреба на седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти

Едновременната употреба на ремифентанил и седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни лекарствени продукти, може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване с тези седативни лекарствени продукти трябва да бъде само за пациенти, за които не са възможни алтернативни варианти на лечение. Ако е взето решение за предписване на ремифентанил едновременно със седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, а продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В тази връзка се препоръчва да се информират пациентите и хората, които се грижат за тях, за да са наясно с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Новородени и кърмачета

Наличните данни за употреба при новородени и кърмачета под 1 година са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ремифентанил не се метаболизира от плазмената холинестераза, поради което не се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от този ензим.

Ремифентанил, независимо дали се прилага чрез мануално контролирана инфузия или чрез TCI, намалява количествата или дозите на инхалаторни и интравенозни анестетици и бензодиазепини, необходими за анестезия (вж. по-долу и точки 4.2 и 4.4). Ако дозите на едновременно прилаганите лекарствени продукти, потискащи ЦНС, не бъдат намалени, при пациентите може да се увеличи честотата на нежеланите реакции, свързани с тези лекарствени продукти.

Сърдечно-съдовите ефекти на ремифентанил (хипотония и брадикардия) могат да се засилят при пациенти, приемащи едновременно сърдечно-депресивни лекарствени продукти, като бета-блокери и лекарствени продукти, блокиращи калциевите канали (вж. също точки 4.4 и 4.8).

Едновременното приложение на ремифентанил със серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното поемане на серотонина и нореpineфрина (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. Приложението на необратимите MAO инхибитори трябва да се спре най-малко 2 седмици преди употреба на ремифентанил.

Ако е оправдана едновременната употреба на други серотонинергични лекарствени продукти, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за серотонинов синдром, особено при започване на лечението и повишаване на дозата. Ако има съмнение за серотонинов синдром, трябва да се прекрати лечението с ремифентанил, друга терапия с опиати и/или всички едновременно прилагани серотонинергични лекарствени продукти.

Седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сходни лекарствени продукти: Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сходни лекарствени продукти, повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния депресивен 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.

След получаването на ремифентанил е препоръчително да се избягва употребата на алкохолни напитки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

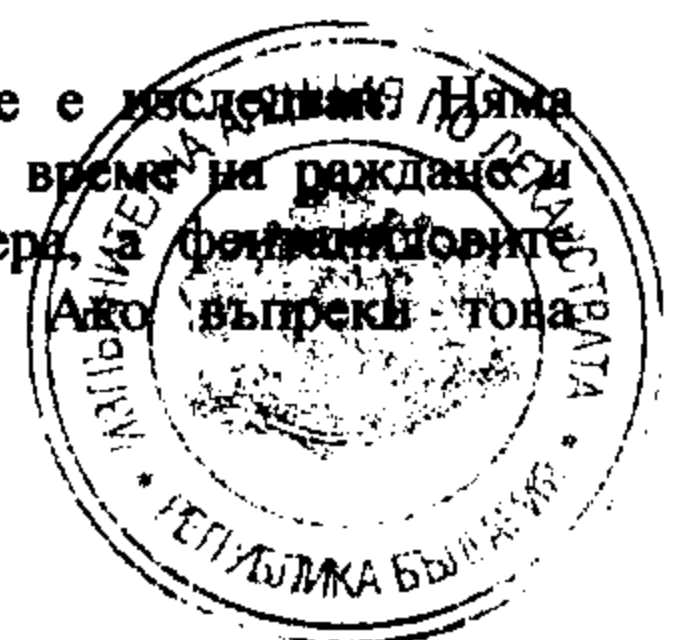
Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ремифентанил трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Раждане

Профилът на безопасност на ремифентанил по време на раждане не е изследван. Няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата на ремифентанил по време на раждане и цезарово сечение. Ремифентанил преминава през плацентарната бариера, а феталните аналози могат да предизвикат респираторна депресия при детето. 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 кърмата. Въпреки това, тъй като фентаниловите аналози се екскретират в кърмата, а в млякото на пълхове след прием на ремифентанил са открити производни на ремифентанил, кърмещите майки трябва да бъдат посъветвани да преустановят кърменето за 24 часа след приема на ремифентанил.

Фертилитет

Няма налични данни за фертилитета при хора. Ремифентанил намалява фертилитета при пълхове от мъжки пол (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ремифентанил повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Ако се предвижда ранно изписване след прилагане на ремифентанил, след лечение с анестетични лекарствени продукти, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини. Препоръчително е пациентът да бъде придружаван при завръщане у дома и да избягва употребата на алкохолни напитки.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с ремифентанил, са пряко следствие от действието на μ -опиоидните агонисти. Тези нежелани лекарствени реакции отшумяват в рамките на няколко минути след прекратяване или намаляване на скоростта на приложение на ремифентанил.

За класифициране на появата на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните честоти:

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 е посочена по-долу в рамките на всеки системо-органен клас:

Нарушения на имунната система

Редки:	съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при пациенти, получаващи ремифентанил в комбинация 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 скелетните мускули
Редки:	седация (по време на събуждане след обща анестезия)
С неизвестна честота:	конвулсии

Сърдечни нарушения



Чести: брадикардия
Редки: асистолия/сърдечен арест с предшестваща 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: постоперативно треперене
Нечести: постоперативна болка
С неизвестна честота: развиване на поносимост към лекарството

Преустановяване на лечението

Симптоми след спиране на ремифентанил, включително тахикардия, хипертония и възбуда, са съобщавани рядко при внезапно спиране на лечението, особено след продължително приложение за повече от 3 дни (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване към

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

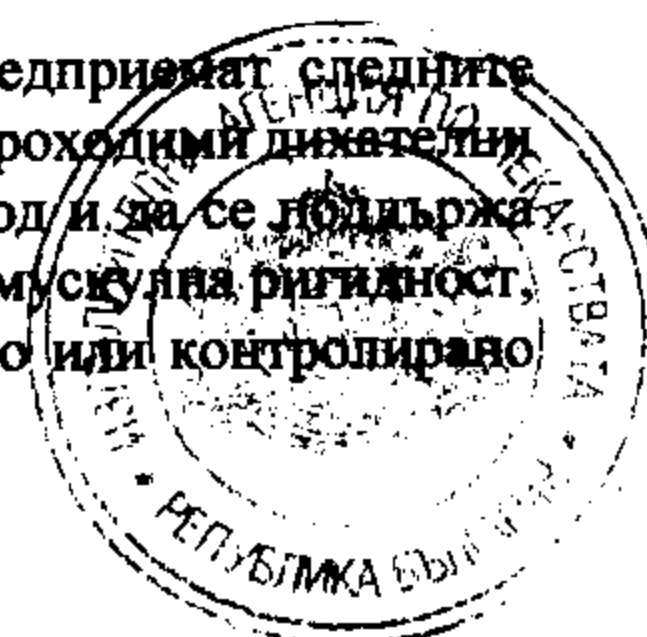
Тел. +35928903417,

уеб сайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането се проявява чрез удължаване на фармакологично предвидимите действия на ремифентанил. Поради много кратката продължителност на действие на ремифентанил, възможността за нежелани лекарствени реакции, дължащи се на предозиране, е ограничена до непосредствения период след приложението на лекарствения продукт. Отговорът при прекратяване на лекарствения продукт е бърз, с връщане към изходните параметри в рамките на 10 минути.

В случай на предозиране или съмнение за предозиране трябва да се предприемат следните действия: да се прекрати приложението на ремифентанил, да се поддържат проходим дихателни пътища, да се започне асистирана или контролирана вентилация с кислород и да се поддържа адекватна сърдечно-съдова функция. Ако потиснатото дишане е свързано с мускулна ригидност, може да е необходим невромускулен блокер, за да се улесни асистираното или контролирано



дишане. За лечение на хипотония могат да се прилагат интравенозни течности и вазопресорни лекарствени продукти. Други поддържащи мерки могат да бъдат полезни.

Интравенозното приложение на опиоиден антагонист, като например налоксон, може да бъде показано като специфичен антидот в допълнение към вентилационното подпомагане за овладяване на тежка респираторна депресия. Малко вероятно е продължителността на респираторната депресия след предозиране с ремифентанил да надхвърли продължителността на действие на опиоидния антагонист.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анестетици, общи; 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 хистамин при пациенти и здрави доброволци не са показали повишаване на нивата на хистамин след прилагане на ремифентанил в болусни дози до 30 $\mu\text{g/kg}$.

Новородени и кърмачета (на възраст до 1 година)

В рандомизирано (съотношение 2:1, ремифентанил:халотан), отворено, паралелно групово, многоцентрово проучване при 60 малки бебета и новородени на възраст ≤ 8 седмици (средно 5,5 седмици) с физически статус I-II по ASA, които са били подложени на пилоромиотомия, ефикасността и безопасността на ремифентанил (приложен като 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ първоначална непрекъсната инфузия плюс допълнителни дози или промени в скоростта на инфузията, ако е необходимо) е сравнен с халотан (приложен в доза 0,4 % с допълнителни увеличения, ако е необходимо). Поддържането на анестезията е постигнато чрез допълнително прилагане на 70 % азотен оксид (N_2O) плюс 30 % кислород. Времето за възстановяване е било по-добро в групите с ремифентанил в сравнение с групите с халотан (не е значимо).

Употреба за обща интравенозна анестезия (TIVA) - деца на възраст от 6 месеца до 16 години

TIVA с ремифентанил в детската хирургия е сравнена с инхалаторна анестезия в три рандомизирани, отворени проучвания. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.



Хирургична интервенция	Възраст (год.), (N)	Проучвано състояние (поддържане)	Екстубация (min) (средно (SD))
Хирургия на долен корем дъл/урологична хирургия	0,5-16 (120)	TIVA: пропофол (5-10 mg/kg/h) + ремифентанил (0,125-1,0 µg/kg/min) Инхалационна анестезия: севофлуран (1,0-1,5 MAC) + ремифентанил (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05)
УНГ-хирургия	4-11 (50)	TIVA: пропофол (3 mg/kg/h) + ремифентанил (0,5 µg/kg/min) Инхалационна анестезия: десфлуран (1,3 MAC) + N ₂ O смес	11 (3,7) 9,4 (2,9) незначително
Обща или УНГ хирургия	2-12 (153)	TIVA: пропофол (100-200 µg/kg/min) + ремифентанил (0,2-0,5 µg/kg/min) Инхалационна анестезия: севофлуран (1,0-1,5 MAC) + N ₂ O смес	Сравними времена за екстубация (въз основа на ограничени данни)

В проучването при долна коремна/урологична хирургия, сравняващо ремифентанил/пропофол с ремифентанил/севофлуран, хипотонията се появява значително по-често при ремифентанил/севофлуран, а брадикардията - значително по-често при ремифентанил/пропофол. В проучването в УНГ-хирургията, сравняващо ремифентанил/пропофол с десфлуран/азотен оксид, е наблюдавана значително по-висока сърдечна честота при лицата, получаващи десфлуран/азотен оксид, в сравнение с ремифентанил/пропофол и с изходните стойности.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Концентрациите на ремифентанил в кръвта са пропорционални на приложената доза в целия препоръчителен дозов диапазон. За всяко увеличение на скоростта на i.v. инфузия с 0,1 µg/kg/min, концентрацията на ремифентанил в кръвта ще се повиши с 2,5 ng/ml.

Разпределение

Ремифентанил се свързва около 70 % с плазмените протеини.

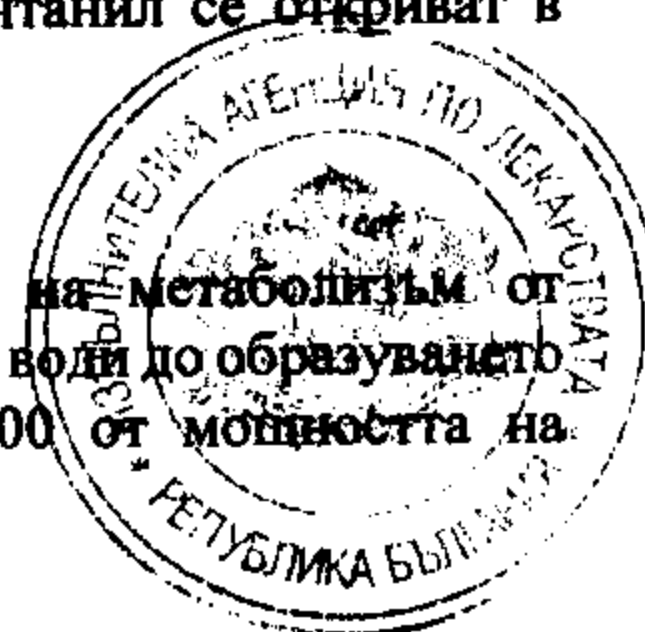
Централният обем на разпределение е 100 ml/kg, а обемът на разпределение в *steady-state* е 350 ml/kg.

Преминаване през плацентата и кърмата

В клинично изпитване при хора средните концентрации на ремифентанил при майката са приблизително два пъти по-високи от тези, наблюдавани при плода. В някои случаи обаче концентрациите при плода са били подобни на тези при майката. Съотношението на концентрациите на ремифентанил в пъпната връв е било приблизително 30 %, което предполага метаболизъм на ремифентанил в новороденото. Производни на ремифентанил се откриват в млякото на кърмещи плъхове.

Биотрансформация

Ремифентанил е естеразно метаболизиран опиоид, който е податлив на метаболизъм от неспецифични кръвни и тъканни естерази. Метаболизмът на ремифентанил води до образуването на есенциално неактивен метаболит на карбоксилната киселина (1/4600 от мощността на



ремифентанил). Проучванията при хора показват, че цялата фармакологична активност се дължи на основното съединение. Поради това активността на този метаболит не е от клинично значение. Полуживотът на метаболита при здрави възрастни е 2 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция времето за елиминиране чрез бъбреците на 95 % от първичния метаболит на ремифентанил е приблизително 7 до 10 часа.

Ремифентанил не е субстрат за плазмената холинестераза.

Елиминиране

След прилагане на препоръчителните дози ремифентанил ефективният биологичен полуживот е 3-10 минути.

Средният клирънс на ремифентанил при млади здрави възрастни е 40 ml/min/kg.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Клирънсът на ремифентанил е леко намален (с приблизително 25 %) при пациенти в старческа възраст (над 65 години) в сравнение с този при млади пациенти. Фармакодинамичната активност на ремифентанил се увеличава с увеличаване на възрастта. При пациенти в старческа възраст EC_{50} на ремифентанил за образуване на делта-вълни на електроенцефалограмата е с 50 % по-ниска от тази на младите пациенти; следователно началната доза на ремифентанил трябва да се намали с 50 % при пациенти в старческа възраст и след това внимателно да се титрира, за да се отговори на индивидуалните нужди на пациента.

Бъбречно увреждане

Бързото възстановяване от седирание и аналгезия на базата на ремифентанил не се влияе от бъбречния статус.

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя значително при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, дори и след прилагане в продължение на до 3 дни в условията на интензивно отделение.

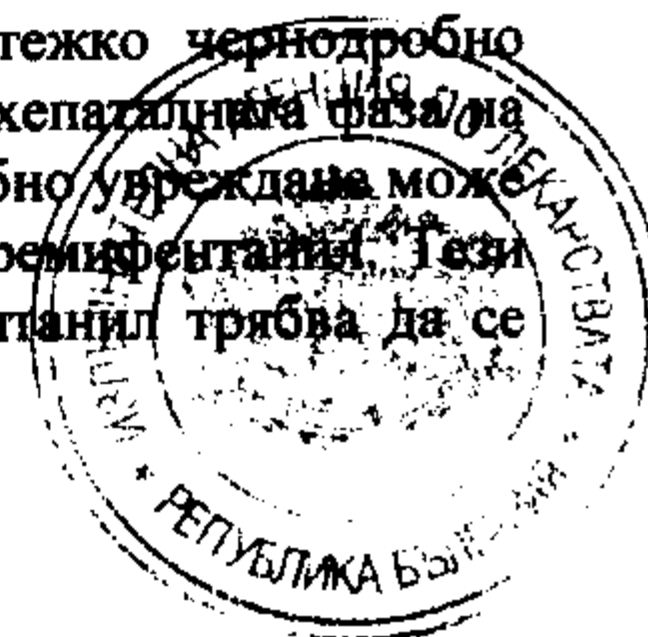
Клирънсът на метаболита на карбоксилната киселина е намален при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти на лечение в интензивно отделение с умерено/тежко бъбречно увреждане се очаква концентрацията на метаболита на карбоксилната киселина да достигне приблизително 250 пъти нивото на ремифентанил в *steady-state*. Клиничните данни показват, че натрупването на метаболита не води до клинично значими μ -опиоидни ефекти дори след прилагане на инфузии на ремифентанил в продължение на до 3 дни при тези пациенти.

Досега липсват данни за безопасността и фармакокинетичната активност на метаболитите след инфузия на ремифентанил за повече от 3 дни.

Няма данни, че ремифентанил се отстранява по време на бъбречно-заместителна терапия. По време на хемодиализа се отстраняват 25-30% от метаболита на карбоксилната киселина. При пациенти с анурия полуживотът на метаболита на карбоксилната киселина се увеличава до 30 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремифентанил не се променя при пациенти с тежко чернодробно увреждане, които очакват чернодробна трансплантация, или по време на ахепаталната фаза на операцията по чернодробна трансплантация. Пациентите с тежко чернодробно увреждане може да са малко по-чувствителни към респираторно-депресивните ефекти на ремифентанил. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани и дозата на ремифентанил трябва да се титрира според индивидуалните нужди на пациента.



Анестезия при сърдечна хирургия

Клирънсът на ремифентанил се намалява с приблизително 20 % по време на кардиопулмонарен байпас в условията на хипотермия (28°C). Понижаването на телесната температура понижава елиминационния клирънс с 3 % на един градус по Целзий.

Педиатрични пациенти

Средният клирънс и обемът на разпределение в *steady state* на ремифентанил са увеличени при по-малките деца и намаляват до стойностите за млади здрави възрастни до 17-годишна възраст. Елиминационният полуживот на ремифентанил при новородени не се различава съществено от този на млади здрави възрастни. Промените в аналгетичния ефект след промени в скоростта на инфузия на ремифентанил трябва да са бързи и подобни на тези, наблюдавани при млади здрави възрастни. Фармакокинетиката на метаболита на карбоксилната киселина при педиатрични пациенти на възраст между 2 и 17 години е подобна на тази, наблюдавана при възрастни, след коригиране на разликите в телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ремифентанил води до увеличаване на продължителността на акционния потенциал (APD) при изолирани влакна на Purkinje при кучета. След прилагане на ремифентанил ефектите са наблюдавани при концентрации от 1 микромоляр и повече (които са по-високи от плазмените концентрации, срещани в клиничната практика). Не са наблюдавани ефекти при концентрация на ремифентанил от 0,1 микромоляра. Основният метаболит ремифентанилова киселина не е показал ефект върху APD до максималната тествана концентрация от 10 микромоляра.

Остра токсичност

Очакваните признаци на μ -опиоидна интоксикация са наблюдавани при невентилирани мишки, плъхове и кучета след големи единични болусни интравенозни дози ремифентанил. При тези проучвания най-чувствителните видове, мъжките плъхове, преживяват след прилагане на 5 mg/kg.

Интракраниалните кръвоизливи при кучета, причинени от хипоксия, намаляват в рамките на 14 дни след спиране на приложението на ремифентанил.

Хронична токсичност

Болус дозите ремифентанил, приложени на невентилирани плъхове и кучета, водят до респираторна депресия във всички дозови групи и до обратими вътречерепни кръвоизливи при кучетата. Последвалите 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 са предизвикали тежка респираторна депресия.

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

Инtrateкалното приложение при кучета само на глицин (т.е. без ремифентанил) предизвиква възбуда, болка и дисфункция и некоординираност на задните крайници. Предполага се, че тези ефекти са вторични и се дължат на помощното вещество глицин. Поради по-добрите буферни свойства на кръвта, по-бързото разреждане и ниската концентрация на глицин в състава на Ремифентанил хамелн, тази констатация няма клинично значение за интравенозното приложение Ремифентанил хамелн.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучвания за преминаване през плацентата при плъхове и зайци показват, че доколенното е изложено на ремифентанил и/или неговите метаболити по време на растежа и развитието. Производни на ремифентанил се откриват в млякото на кърмещи плъхове.



Установено е, че ремифентанил намалява фертилитета при мъжки плъхове, когато е изследван след поне 70 дни ежедневно интравенозно приложение на 0,5 mg/kg, което е приблизително 0,2 пъти повече от интравенозна инфузия при хора с уводна доза от 1 mcg/kg с поддържаща доза от 2 mcg/kg спрямо mg/m² от телесната повърхност за хирургична процедура с продължителност 3 часа или 40 пъти повече от еднократна болусна доза при хора от 2 mcg/kg, спрямо mg/m² от телесната повърхност.

Фертилитетът на женските плъхове не е повлиян при интравенозни дози до 1 mg/kg, което е 0,4 пъти повече от интравенозна инфузия при хора с уводна доза от 1 mcg/kg с поддържаща доза от 2 mcg/kg/min спрямо mg/m² от телесната повърхност за хирургична процедура с продължителност 3 часа или приблизително 80 пъти повече от еднократна болусна доза при хора от 2 mcg/kg, спрямо mg/m² от телесната повърхност, когато се прилага в продължение на най-малко 15 дни преди чифтосването.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при ремифентанил в дози до 5 mg/kg при плъхове и 0,8 mg/kg при зайци. Прилагането на ремифентанил при плъхове по време на късна бременност и лактация в дози до 5 mg/kg IV не е имало значителен ефект върху преживяемостта, развитието или репродуктивните характеристики на първото поколение (F1).

Генотоксичност

Ремифентанил не дава положителни резултати при серия от *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност, с изключение на *in vitro* теста за tk лимфом на мишка, който дава положителен резултат при метаболитно активиране. Тъй като резултатите за лимфома на мишка не могат да бъдат потвърдени при по-нататъшни *in vitro* и *in vivo* тестове, не се счита, че лечението с ремифентанил представлява генотоксична опасност за пациентите.

Канцерогенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност на ремифентанил върху животни.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин

Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

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

Ремифентанил хамелн не трябва да се смесва с инжекционен разтвор на Рингер лактат или инжекционен разтвор на Рингер лактат и глюкоза 50 mg/ml (5%).

Ремифентанил хамелн не трябва да се смесва с пропофол в един и същ разтвор за интравенозно приложение. За съвместимост при прилагане в работещ i.v. катетър, моля, вижте точка 6.6.

Не се препоръчва прилагането на Ремифентанил хамелн в една и съща интравенозна линия с кръв/серум/плазма, тъй като неспецифичната естераза в кръвните продукти може да доведе до хидролиза на ремифентанил до неговия неактивен метаболит.

6.3 Срок на годност

2 години.

След реконституиране/разреждане:

Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 25°C и при 2-8°C.



От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

За условията за съхранение след реконституиране/разреждане вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ремифентанил хамелн 1 mg: 4 ml флакон от безцветно стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и капачка.

Ремифентанил хамелн 2 mg: 6 ml флакон от безцветно стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и капачка

Ремифентанил хамелн 5 mg: 10 ml флакон от безцветно стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и капачка

Опаковка: 5 флакона в една опаковка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране:

Ремифентанил хамелн трябва да се приготви за интравенозна употреба, като се добави съответният обем (както е посочено в таблицата по-долу) от един от изброените по-долу разредители, за да се получи реконституиран разтвор с концентрация приблизително 1 mg/ml.

Вид лекарствен продукт	Обем на разредителя за добавяне	Концентрация на реконституирания разтвор
Ремифентанил хамелн 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Ремифентанил хамелн 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Ремифентанил хамелн 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Разклатете до пълното разтваряне. Реконституираният разтвор трябва да е бистър, безцветен и без видими частици.

Допълнително разреждане:

След реконституиране Ремифентанил хамелн не трябва да се използва без допълнително разреждане до концентрации от 20 до 250 µg/ml с един от инжекционните разтвори, изброени по-долу (50 µg/ml е препоръчителното разреждане за възрастни и 20 до 25 µg/ml за педиатрични пациенти на възраст 1 година и повече).

За таргетно контролирана инфузия (TCI) препоръчителното разреждане на Ремифентанил хамелн е от 20 до 50 µg/ml.

Разреждането зависи от техническите възможности на инфузионното устройство и очакваните изисквания на пациента.

За разреждане трябва да се използва един от следните разтвори:

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



- Натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор

Следните интравенозни разтвори също могат да се използват, когато се прилагат в работещ интравенозен катетър:

- Рингер лактат инжекционен разтвор;
- Рингер лактат и глюкоза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор.

Ремифентанил хамелн е съвместим с пропофол, когато се прилага в работещ интравенозен катетър.

Не трябва да се използват други разредители.

Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и без частици.

В идеалния случай интравенозните инфузии на Ремифентанил хамелн трябва да се приготвят в момента на прилагане (вж. точка 6.3).

Съдържанието на флакона е предназначено само за еднократна употреба.

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1, 31787
Hameln
Германия

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20220107
Per. № 20220108
Per. № 20220109

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

31.03.2022

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06.02.2025

