

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РЕМІФЕНТАНІЛ-ВІСТА**  
**REMIFENTANIL-VISTA**

**Склад:**

*діюча речовина:* реміфентанілу гідрохлорид;

1 флакон містить реміфентанілу гідрохлорид 1 мг, 2 мг або 5 мг;

*допоміжні речовини:* гліцин, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій\*;

\* міститься у залишкових кількостях після сублимаційного сушіння.

**Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для ін'єкцій або інфузій.  
*Основні фізико-хімічні властивості:* Білий або майже білий порошок.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Анестетики. Засоби загальної анестезії. Засоби для опіоїдної анестезії. Опіоїдні анестетики. Код АТХ N01A H06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Реміфентаніл – селективний мю-опіоїдний агоніст із швидким початком та дуже короткою тривалістю дії. Мю-опіоїдна активність реміфентанілу антагонізується наркотичними антагоністами, такими як налоксон. Аналізи щодо наявності гістаміну у пацієнтів та здорових добровольців не показали підвищення рівня гістаміну після прийому реміфентанілу в болюсних дозах до 30 мкг/кг.

Новонароджені/немовлята (віком до 1 року).

У рандомізованому (співвідношення 2:1, реміфентаніл:галотан) відкритому, багатоцентровому дослідженні за участю 60 новонароджених та новонароджених віком ≤8 тижнів (у середньому 5,5 тижня) із фізичним статусом ASA I-II, у яких під час проведення пілороміотомії оцінювали ефективність та безпеку застосування реміфентанілу (0,4 мкг/кг/хв у вигляді початкової безперервної інфузії плюс додаткові дози одночасно зі зміною швидкості інфузії за необхідності) порівнювали з галотаном. Підтримання анестезії було досягнуто додатковим введенням 70 % закису азоту (N<sub>2</sub>O) плюс 30 % кисню. Час відновлення був кращим при застосуванні реміфентанілу щодо груп галотану. Застосування для тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) дітям віком від 6 місяців до 16 років .

У трьох рандомізованих відкритих дослідженнях застосування реміфентанілу у дитячій хірургії порівнювали з інгаляційною анестезією (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Хірургічне втручання	Вік (років)	Умови дослідження	Екстубація (хв)
Абдомінальна хірургія/хірургічна урологія	0,5-16	ТВА: пропофол (5-10 мг/кг/год) + реміфентаніл (0,125-1,0 мкг/кг/хв)	11,8
		Інгаляційна анестезія: севофлуран (1,0-1,5 MAC) та реміфентаніл (0,125-1,0 мкг/кг/хв)	15
ЛОР-хірургія	4-11	ТВА: пропофол (3 мкг/кг/год) + реміфентаніл (0,5 мкг/кг/хв)	11
		Інгаляційна анестезія: десфлуран (1,3 MAC) та N <sub>2</sub> O суміш	9,4
Загальна та ЛОР-хірургія	2-12	ТВА: реміфентаніл (0.2-0.5 мкг/кг/хв) + пропофол	Порівняний час екстубації (на

		(100-200 мкг/кг/хв)	основі обмежених даних)
		Інгаляційна анестезія: севофлуран (1-1,5 MAC) + N <sub>2</sub> O суміш	

У дослідженні щодо застосування в абдомінальній/урологічній хірургії, в якому порівнювали реміфентаніл/пропофол та реміфентаніл/севофлуран, гіпотензія спостерігалася частіше при застосуванні реміфентанілу/севофлурану, а брадикардія спостерігалася частіше при застосуванні реміфентанілу/пропофолу. У дослідженні в ЛОР-хірургії, в якому порівнювали реміфентаніл/пропофол та десфлуран/закис азоту, вищий пульс спостерігався у пацієнтів, які отримували десфлуран/закис азоту, порівняно з пацієнтами, які отримували реміфентаніл/пропофол.

#### *Фармакокінетика.*

Після введення рекомендованих доз реміфентанілу ефективний біологічний період напіввиведення становив 3-10 хвилин. Середній кліренс реміфентанілу у здорових молодих добровольців становив 40 мл/хв/кг, центральний об'єм розподілу – 100 мл/кг, а рівноважний об'єм розподілу – 350 мл/кг. У дітей віком від 1 до 12 років кліренс реміфентанілу та об'єм розподілу зменшуються зі збільшенням віку; значення цих параметрів у новонароджених приблизно вдвічі більше, ніж у здорових молодих дорослих добровольців.

Концентрація реміфентанілу в крові пропорційна дозі, що вводиться. На кожні 0,1 мкг/кг/хв збільшення швидкості інфузії концентрація реміфентанілу в крові зростатиме на 2,5 нг/мл. Реміфентаніл приблизно на 70 % зв'язується з білками плазми крові.

#### *Біотрансформація.*

Реміфентаніл – це опіоїд, що метаболізується естеразою, сприйнятливий до метаболізму неспецифічними кров'яними та тканинними естеразами. Метаболізм реміфентанілу призводить до утворення по суті неактивного метаболіту карбонової кислоти (1/4600-й такий же потужний, як реміфентаніл). Період напіввиведення метаболіту у здорових дорослих добровольців становить 2 години. Приблизно 95 % реміфентанілу виділяється із сечею у вигляді метаболіту карбонової кислоти.

При оперативних втручаннях з використанням апарату штучного кровообігу (АШК) в умовах гіпотермії (28 °С) кліренс препарату зменшується до 20 %. Зниження температури тіла пацієнта на 1 °С призводить до зменшення кліренсу на 3 %.

#### *Порушення функції нирок.*

На швидке відновлення після седації та знеболення на основі реміфентанілу стан нирок не впливає. Фармакокінетика реміфентанілу суттєво не змінюється у пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності, навіть після 3-и денного застосування в умовах інтенсивної терапії. Кліренс метаболіту карбонової кислоти зменшується у пацієнтів з нирковою недостатністю. У деяких пацієнтів, особливо у пацієнтів з помірною/тяжкою нирковою недостатністю, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, концентрація метаболіту карбонової кислоти може перевищувати рівень реміфентанілу в рівноважному стані у 250 разів. Клінічні дані демонструють, що накопичення метаболіту не призводить до клінічно значущих ефектів мю-опіоїдів у таких пацієнтів навіть після прийому реміфентанілу протягом 3 днів. Немає доказів того, що реміфентаніл екстрагується під час замісної ниркової терапії. Метаболіт карбонової кислоти виводиться під час гемодіалізу на 25-35 %. *Порушення функції печінки.*

Фармакокінетика реміфентанілу не змінюється у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, які очікують на трансплантацію печінки, або під час печінкової фази операції з трансплантації печінки.

#### *Педіатричні пацієнти.*

У дітей у віці від 5 днів до 17 років кліренс реміфентанілу і обсяг розподілу при стабільній концентрації вище у дітей молодшого віку, а після досягнення 17-річного віку ці показники зменшуються до значень, властивих молодим здоровим людям.

Період напіввиведення реміфентанілу у новонароджених суттєво не відрізняється від періоду напіввиведення у здорових молодих людей. Зміни анальгетичного ефекту після зміни

швидкості інфузії реміфентанілу повинні бути швидкими та подібними до тих, що спостерігаються у здорових молодих людей. Фармакокінетика метаболіту карбонової кислоти у педіатричних пацієнтів віком 2-17 років подібна до такої, що спостерігається у дорослих після корекції відмінностей у масі тіла.

*Пацієнти літнього віку.*

Кліренс реміфентанілу дещо знижений (приблизно на 25 %) у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) порівняно з молодшими пацієнтами. Фармакодинамічна активність реміфентанілу зростає зі збільшенням віку. У пацієнтів літнього віку, які отримували реміфентаніл, виявлено утворення дельта-хвиль на електроенцефалограмі на 50 % нижче, ніж у молодших пацієнтів, тому початкову дозу реміфентанілу слід зменшити на 50 % у таких пацієнтів, а потім ретельно титрувати.

*Екскреція через плаценту та/або материнське молоко.*

У клінічному дослідженні на людях середнє співвідношення материнської артеріальної крові до пуповинної венозної крові вказувало на те, що новонароджена дитина отримувала приблизно 50 % концентрації реміфентанілу від матері. Середнє пуповинно-артеріо-венозне співвідношення концентрацій реміфентанілу становило приблизно 30 %, що свідчить про метаболізм реміфентанілу у новонароджених.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Лікарський засіб показаний як безпечний засіб для використання під час індукції та/або підтримання загальної анестезії під суворим медичним контролем.
- Лікарський засіб призначений для седації та/або знеболення у пацієнтів віком від 18 років, які знаходяться на штучній вентиляції легень.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до реміфентанілу або до інших аналогів фентанілу, а також до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Лікарський засіб містить гліцин, тому протипоказаний для проведення епідуральної та спінальної блокади.
- Лікарський засіб протипоказаний до використання як єдиний засіб для індукції анестезії.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Як і у випадку взаємодії з іншими опіоїдами, реміфентаніл зменшує кількість або дозу інгаляційних і внутрішньовенних анестетиків та бензодіазепінів, необхідних для анестезії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо дози одночасно введених лікарських засобів, що пригнічують ЦНС, не зменшують, збільшується ризик виникнення випадків побічних реакцій, пов'язаних із цими лікарськими засобами.

*Седативні лікарські засоби, такі як бензодіазепіни або сунутні лікарські засоби.*

У разі одночасного застосування опіоїдів із седативними лікарськими засобами, такими як бензодіазепіни, збільшується ризик седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку через адитивний ефект депресанта ЦНС. Тому дозу та тривалість одночасного прийому даних лікарських засобів слід обмежити (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування опіоїдів та габапентиніоїдів (габапентин та прегабалін) підвищує ризик передозування опіоїдів, пригнічення дихання та смерть. Серцево-судинні ефекти реміфентанілу (гіпотонія та брадикардія) можуть посилюватися у пацієнтів, які одночасно отримують бета-адреноблокатори та засоби, що блокують кальцієві канали. Одночасне застосування реміфентанілу з серотонінергічними лікарськими засобами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ШНЗІ) або інгібітори моноаміноксидази (МАО) може підвищити ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану. З обережністю слід застосовувати одночасно з інгібіторами МАО. Інгібітори МАО слід відмінити принаймні за 2 тижні до початку застосування реміфентанілу.

### **Особливості застосування.**

Лікарський засіб слід вводити лише в умовах, повністю обладнаних для моніторингу та підтримки дихальної та серцево-судинної функції. Це мають виконувати відповідні фахівці, з відповідними знаннями роботи з анестетиками, та вміють проводити серцево-легеневу реанімацію.

Застосування лікарського засобу пацієнтам, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії на штучній вентиляції легень, не повинно перевищувати 3 діб.

Пацієнти з відомою підвищеною чутливістю до опіоїдів іншого класу можуть виявляти реакцію підвищеної чутливості після прийому реміфентанілу. Під час застосування реміфентанілу цим пацієнтам слід дотримуватись обережності.

*Швидке завершення дії препарату/перехід до альтернативного знеболення.* Через дуже швидке зниження дії реміфентанілу залишкова опіоїдна активність буде відсутня вже протягом 5-10 хвилин після припинення прийому лікарського засобу. Пацієнтам, яким проводять хірургічне втручання, де передбачається післяопераційний біль, до припинення прийому реміфентанілу слід вводити анальгетики. При застосуванні лікарського засобу у відділенні інтенсивної терапії потрібно враховувати можливість толерантності, гіпералгезії та пов'язаних із цим гемодинамічних змін. До припинення прийому реміфентанілу пацієнтам слід вводити альтернативні знеболювальні та заспокійливі засоби. Необхідно забезпечити достатність часу для досягнення терапевтичного ефекту знеболювального засобу. Вибір засобу(-ів), дози та часу прийому слід планувати заздалегідь та індивідуально з урахуванням хірургічних процедур пацієнта та очікуваного рівня післяопераційної допомоги. Коли інші опіоїдні засоби вводяться як частина режиму переходу до альтернативного знеболення, користь від адекватного післяопераційного знеболення завжди повинна бути збалансована з потенційним ризиком пригнічення дихання цими лікарськими засобами. *Ризик від одночасного застосування седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни.* Одночасне застосування реміфентанілу та седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни, може призвести до поглиблення седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку. Через ці ризики супутнє призначення заспокійливих засобів можливе тільки для пацієнтів, для яких альтернативні варіанти лікування неможливі. Якщо приймається рішення про призначення реміфентанілу одночасно зі седативними лікарськими засобами, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою. Потрібно уважно спостерігати за пацієнтами щодо виявлення ознак та симптомів пригнічення дихання і седації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Припинення лікування та синдром відміни.* Повторне застосування з короткими інтервалами протягом тривалого часу може призвести до розвитку синдрому відміни після припинення терапії. Симптоми відміни, такі як тахікардія, гіпертензія та збудження, розвивались при раптовому припиненні, особливо після тривалого (більше 3 днів) застосування лікарського засобу. Пацієнтам, які перебувають на штучній вентиляції легень, не рекомендовано застосовувати реміфентаніл довше 3 днів.

*Ненавмисне введення.* У мертвому просторі інфузійної лінії та/або канюлі може бути достатня кількість реміфентанілу, щоб викликати пригнічення дихання, апное та/або ригідність м'язів. Цього можна уникнути, вводючи лікарський засіб у окрему внутрішньовенну/інфузійну лінію, яку слід видалити після припинення введення препарату.

*Ригідність м'язів (профілактика та лікування).* Навіть при рекомендованих дозах може спостерігатися ригідність м'язів. Як і у випадку з іншими опіоїдами, частота м'язової ригідності залежить від дози та швидкості введення. Тому болюсні ін'єкції слід вводити протягом не менше 30 секунд. Ригідність м'язів, спричинена реміфентанілом, повинна лікуватися з огляду на клінічний стан пацієнта і має включати підтримку дихання. Надмірну ригідність м'язів, що виникає під час введення анестезії, потрібно лікувати відповідними лікарськими засобами. Ригідність м'язів, яка спостерігається під час застосування реміфентанілу як знеболювального, може бутивилікувана шляхом припинення

або зменшення швидкості введення реміфентанілу. Зникнення ригідності м'язів після припинення інфузії реміфентанілу відбувається протягом декількох хвилин. В якості альтернативи можна ввести опіоїдний антагоніст, проте це може послабити знеболювальний ефект реміфентанілу.

*Пригнічення дихання (профілактика та лікування стану).* Як і при застосуванні всіх сильнодіючих опіоїдів, глибоке знеболення супроводжується вираженою депресією дихання. Тому реміфентаніл слід застосовувати в медичних закладах, де є всі необхідні засоби для моніторингу та підтримки серцево-легеневої діяльності. При перших проявах пригнічення дихання слід відреагувати належним чином, включаючи зменшення швидкості інфузії на 50 % або тимчасовим припиненням інфузії. На відміну від інших аналогів фентанілу, не було показано, що реміфентаніл викликає рецидивуюче пригнічення дихання навіть після тривалого прийому. Однак, оскільки багато факторів можуть вплинути на післяопераційне відновлення, важливо забезпечити повну свідомість та належну спонтанну вентиляцію до виписки пацієнта.

*Толерантність та розлади пов'язані із вживанням опіоїдів (РВО) (зловживання та залежність).*

Толерантність, фізична та психологічна залежність і РВО можуть розвинутиися при повторному прийомі опіоїдів. Зловживання або навмисне неправильне застосування опіоїдів може призвести до передозування та/або смерті. Ризик розвитку РВО підвищений у пацієнтів з наявністю в особистому або сімейному анамнезі (батьків або братів і сестер) розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (включаючи розлади, пов'язані із вживанням алкоголю), у тих, хто зараз вживає тютюнові вироби або у пацієнтів з іншими психічними розладами в анамнезі (наприклад, важка депресія, тривожність та розлади особистості).

*Серцево-судинні ефекти.* Ризик серцево-судинних ефектів, таких як гіпотонія та брадикардія (див. розділ «Побічні реакції»), які рідко можуть призвести до асистолії/зупинки серця, може бути зменшений за рахунок зниження швидкості інфузії реміфентанілу або доз одночасно застосованих анестетиків. Ослаблені пацієнти, пацієнти літнього віку, а також пацієнти з гіповолемією можуть бути більш чутливими до серцево-судинних ефектів застосування реміфентанілу.

*Новонароджені/немовлята.* Існує обмежена кількість даних щодо застосування лікарського засобу новонародженим/немовлятам віком до 1 року (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Спосіб застосування та дози»).

*Лікарська залежність на препарат.* Як і у випадку з іншими опіоїдами, реміфентаніл може викликати лікарську залежність.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Не існує адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних. Реміфентаніл слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

*Період годування груддю.*

Невідомо, чи виводиться реміфентаніл у грудне молоко. Однак, оскільки є наявні дані про те, що аналоги фентанілу виводяться у грудне молоко, а метаболіти реміфентанілу виявляються у молоці сурів після введення реміфентанілу, необхідно рекомендувати припинити грудне вигодовування на 24 години після застосування реміфентанілу. Профіль безпеки реміфентанілу під час пологів або кесаревого розтину вивчено недостатньо для надання рекомендацій щодо його застосування. Реміфентаніл проникає через плацентарний бар'єр, а метаболіти фентанілу можуть спричинити пригнічення дихання у дитини.

*Перейми та пологи.*

Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати реміфентаніл для застосування під час пологів та кесаревого розтину. Відомо, що реміфентаніл проникає через плацентарний бар'єр, а аналоги фентанілу можуть викликати пригнічення дихання у дитини. У разі, якщо

реміфентаніл все ж таки застосовують, пацієнтка та новонароджений повинні перебувати під наглядом для виявлення ознак надмірної седатії або пригнічення дихання (див. розділ «Особливості застосування»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Після анестезії та застосування реміфентанілу пацієнту не слід керувати автомобілем та працювати з механізмами. Лікар повинен вирішити, коли ці заходи можна відновити. Повертаючись додому з медичного закладу, бажано, щоб пацієнта супроводжували, також рекомендовано уникати споживання алкогольних напоїв.

Оскільки цей лікарський засіб може погіршити когнітивні функції та вплинути на здатність пацієнта керувати транспортними засобами, пацієнтам не рекомендовано керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Реміфентаніл слід вводити лише в умовах, які призначені та мають все необхідне для проведення моніторингу та підтримки функції дихання та серцево-судинної системи, також це має робити персонал, що має відповідний досвід застосування анестетиків і вміє розпізнавати та відповідним чином реагувати та керувати очікуваними побічними ефектами сильнодіючих опіоїдів, включаючи дихальну та серцеву реанімацію.

Безперервні інфузії реміфентанілу потрібно вводити каліброваним інфузійним пристроєм у внутрішньовенну систему або через окрему внутрішньовенну систему.

Реміфентаніл призначений лише для внутрішньовенного введення і не повинен вводитися шляхом епідуральної або інтратекальної ін'єкції.

#### *Розведення.*

Реміфентаніл можна додатково розводити після розчинення (див. розділи «Умови зберігання» та «Несумісність» щодо умов зберігання відновленого/розведеного лікарського засобу та рекомендованих до застосування розчинників).

Для інфузій, що контролюються вручну, реміфентаніл може бути розведений до концентрацій від 20 до 250 мкг/мл (50 мкг/мл – рекомендоване розведення для дорослих, 20-25 мкг/мл – для педіатричних пацієнтів віком від 1 року).

Для інфузії реміфентанілу, що вводиться автоматизованою інфузійною системою, рекомендоване розведення реміфентанілу становить від 20 до 50 мкг/мл. (див. розділ «Несумісність» для отримання додаткової інформації, включаючи таблиці, що допомагають титрувати реміфентаніл відповідно до потреб пацієнта в анестезії).

#### Загальна анестезія.

Введення реміфентанілу повинно бути індивідуальним на основі реакції пацієнта. Окремі вказівки щодо дозування для кардіохірургічних пацієнтів наведені в таблиці 2.

#### Дорослі.

#### Введення шляхом звичайної інфузії (керованої вручну).

У таблиці 2 підсумовано початкові швидкості інфузії та діапазон доз.

Таблиця 2

### РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ

Показання	БОЛЮСНА ІН'ЄКЦІЯ (мкг/кг)	Безперервна інфузія (мкг/кг/хв)	
		Стартова доза	Діапазон
Індукція анестезії	1 (не менше 30 секунд)	0,5-1	-
Підтримання анестезії у пацієнтів, які підключені до апарату ШВЛ			
• Оксид азоту (66 %)	0,5-1	0,4	0,1-2
• Ізофлуран (початкова доза 0,5 MAC)	0,5-1	0,25	0,05-2

• Пропофол (початкова доза 100 мкг/кг/хв)	0,5-1	0,25	0,05-2
---	-------	------	--------

При використанні болюсної ін'єкції під час індукції реміфентаніл слід вводити протягом не менше 30 секунд.

У дозах, рекомендованих вище, реміфентаніл значно зменшує кількість анестезуючих засобів, необхідних для підтримання анестезії. Отже, ізофлуран та пропофол слід вводити, як рекомендовано вище, щоб уникнути посилення гемодинамічних ефектів, таких як гіпотонія та брадикардія.

*Індукція анестезії.* Реміфентаніл потрібно вводити зі стандартною дозою анестезуючого засобу, такого як пропофол, тіопентон або ізофлуран, для індукції анестезії. Введення реміфентанілу після анестезуючого засобу зменшить частоту ригідності м'язів. Реміфентаніл можна вводити зі швидкістю інфузії від 0,5 до 1 мкг/кг/хв з початковою повільною болюсною ін'єкцією 1 мкг/кг або без неї протягом не менше 30 секунд. Якщо ендотрахеальна інтубація має відбутися більше ніж через 8-10 хвилин після початку інфузії реміфентанілу, то болюсна ін'єкція не потрібна.

*Підтримання анестезії у пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень.* Після ендотрахеальної інтубації швидкість інфузії реміфентанілу необхідно зменшити відповідно, як зазначено у таблиці 2. Завдяки швидкому початку та короткій тривалості дії реміфентанілу швидкість введення під час анестезії можна титрувати збільшуючи дозу з кроком від 25 % до 100 % або зменшуючи дозу, зменшуючи від 25 % до 50 % кожні 2-5 хвилин для досягнення бажаного рівня мю-опіоїдної відповіді. Залежно від відповіді на легку анестезію додаткові повільні болюсні ін'єкції можна вводити кожні 2-5 хвилин. *Анестезія у пацієнтів з інгаляційним наркозом (зі збереженням самостійним диханням) із захищеними дихальними шляхами (наприклад, за допомогою ларингеальної маски).* Потрібна особлива обережність для пристосування дози до потреб пацієнта, також може знадобитися вентиляційна підтримка. Рекомендована початкова швидкість інфузії для додаткового знеболення у пацієнтів із інгаляційним наркозом становить 0,04 мкг/кг/хв із титруванням до ефекту. Був вивчений діапазон швидкості інфузії від 0,025 до 0,1 мкг/кг/хв. Болюсні ін'єкції не рекомендуються пацієнтам, які перебувають на спонтанному диханні під час наркозу.

Реміфентаніл не слід застосовувати як болезаспокійливий засіб при маніпуляціях/процедурах, коли пацієнти залишаються у свідомості або не отримують дихальної підтримки під час проведення маніпуляції/процедури.

*Супутні лікарські засоби.* Застосування реміфентанілу дає можливість зменшити кількість інгаляційних анестетиків та бензодіазепінів, необхідних для анестезії, та їх дозування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При одночасному застосуванні з реміфентанілом дози таких лікарських засобів, що застосовуються в анестезії, як ізофлуран, тіопентон натрію, пропофол та темазепам, зменшились до 75 %.

*Рекомендації щодо припинення/продовження застосування лікарського засобу у післяопераційному періоді.* Через дуже швидку дію реміфентанілу залишкова опіоїдна активність буде спостерігатися протягом 5-10 хвилин після припинення його введення. Тим пацієнтам, яким проводиться хірургічне втручання, що передбачає післяопераційний біль, до припинення прийому реміфентанілу слід вводити анальгетики. Потрібно забезпечити достатньо часу для досягнення максимального ефекту знеболювальних засобів. Вибір знеболювального засобу повинен відповідати хірургічній процедурі пацієнта та рівню післяопераційної допомоги. Слід уникати ненавмисного введення реміфентанілу, що залишається в інфузійних лініях та канюлях (див. розділ «Особливості застосування»). У випадку, якщо знеболення більш тривалої дії не було надано до кінця хірургічного втручання, можливо, доведеться продовжувати підтримувати знеболення реміфентанілом протягом найближчого післяопераційного періоду, поки знеболення більш тривалої дії не досягне свого максимального ефекту. У пацієнтів, які дихають спонтанно, швидкість інфузії реміфентанілу спочатку слід зменшити до 0,1 мкг/кг/хв. Потім швидкість інфузії може бути

збільшена або зменшена не більше ніж на 0,025 мкг/кг/хв кожні 5 хвилин, щоб збалансувати рівень аналгезії та частоти дихання у пацієнта. Застосування болюсних ін'єкцій реміфентанілу для лікування болю пацієнтам у післяопераційному періоді, які дихають спонтанно, не рекомендується.

Введення за системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ).

*Індукція та підтримання анестезії у пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень.* Реміфентаніл слід застосовувати у поєднанні з внутрішньовенним або інгаляційним анестезуючим засобом під час введення та підтримання анестезії у дорослих пацієнтів, які заходяться на штучній вентиляції легень. У поєднанні з цими лікарськими засобами адекватне знеболення для введення анестезії та проведення хірургічного втручання зазвичай може бути досягнуто з цільовими концентраціями реміфентанілу в крові, що становлять від 3 до 8 нг/мл. Реміфентаніл слід титрувати відповідно до індивідуальної реакції пацієнта. Для особливо тяжких хірургічних маніпуляцій можуть знадобитися цільові концентрації крові до 15 нг/мл. У рекомендованих вище дозах реміфентаніл значно зменшує кількість анестезуючого засобу, необхідного для підтримання анестезії. Отже, ізофлуран та пропофол слід вводити, як рекомендовано вище, щоб уникнути посилення гемодинамічних ефектів, таких як гіпотонія та брадикардія.

*Рекомендації щодо припинення/продовження застосування лікарського засобу у післяопераційному періоді.* В кінці операції, коли інфузія, що проводиться системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ), припиняється або цільова концентрація знижується, спонтанне дихання повернеться при розрахункових концентраціях реміфентанілу від 1 до 2 нг/мл. Як і при інфузії, що контролюється вручну, післяопераційну аналгезію слід встановити до закінчення операції з анальгетиками більш тривалої дії.

Оскільки даних недостатньо, введення реміфентанілу системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) для лікування післяопераційного знеболення не рекомендується.

*Педіатричні пацієнти (віком від 1 до 12 років).* Одночасне застосування реміфентанілу та внутрішньовенного анестезуючого засобу для введення анестезії детально не вивчалось, тому не рекомендується.

Введення реміфентанілу системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) не вивчалось у педіатричних пацієнтів, а тому таке застосування даній категорії пацієнтів не рекомендується. При застосуванні болюсної ін'єкції реміфентаніл слід вводити протягом не менше 30 секунд. Хірургічне втручання не повинно розпочинатися принаймні через 5 хвилин після початку інфузії реміфентанілу, якщо одночасну болюсну дозу ще не введено.

Для одномоментного введення закису азоту (70 %) разом із реміфентанілом типова підтримуюча швидкість інфузії повинна становити від 0,4 до 3 мкг/кг/хв, і, хоча це спеціально не вивчалось, дані для дорослих свідчать, що 0,4 мкг/кг/хв є достатньою початковою швидкістю.

Слід спостерігати за педіатричними пацієнтами та титрувати дозу до глибини знеболення, відповідно до ступеню тяжкості хірургічної процедури.

*Індукція анестезії.* Застосування реміфентанілу для індукції анестезії у пацієнтів віком від 1 до 12 років не рекомендується, оскільки відсутній досвід щодо застосування даного лікарського засобу цій категорії пацієнтів.

*Підтримання анестезії.* Для підтримання анестезії рекомендуються нижчезазначені дози реміфентанілу (див. таблицю 3).

Таблиця 3

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ (віком від 1 до 12 років).

*Супутні лікарські засоби для анестезії	БОЛЮСНА ІН'ЄКЦІЯ (мкг/кг)	БЕЗПЕРЕРВНА ІНФУЗІЯ (мкг/кг/хв)	
		Початкова доза	Діапазон
Галотан (стартова доза 0,3МАС)	1	0,25	0,05-1,3
Севофлуран (стартова доза 0,3МАС)	1	0,25	0,05-0,9
Ізофлуран (стартова доза 0,5МАС)	1	0,25	0,06-0,9



\* одночасне введення з закисом азоту/киснем у співвідношенні 2:1.

*Супутні ліки:* У рекомендованих вище дозах реміфентаніл значно зменшує кількість анестезуючого засобу, необхідного для підтримки анестезії. Тому, щоб уникнути посилення гемодинамічних ефектів, таких як гіпотензія та брадикардія, слід застосовувати ізофлуран, галотан та севофлуран. Немає даних щодо рекомендацій щодо дозування для одночасного застосування інших анестезуючих засобів, окрім тих, які зазначені в таблиці з реміфентанілом (див. *Дорослі*).

*Вказівки щодо ведення пацієнта у післяопераційний період/проведення альтернативного знеболення до припинення прийому реміфентанілу.* Через дуже швидкий початок дії реміфентанілу залишкова активність триватиме не довше ніж 5-10 хвилин після припинення застосування лікарського засобу. Тим пацієнтам, яким проводиться хірургічне втручання, після якого передбачається післяопераційний біль, до припинення прийому реміфентанілу слід почати вводити анальгетики. Потрібно забезпечити достатньо часу для досягнення терапевтичного ефекту знеболювального засобу. Вибір знеболювального засобу (препаратів), дози та часу прийому слід планувати заздалегідь та індивідуально з урахуванням тяжкості хірургічної процедури у пацієнта та очікуваного рівня післяопераційної допомоги (див. розділ «Особливості застосування»).

*Новонароджені/немовлята (віком до 1 року).* Досвід клінічних випробувань реміфентанілу у новонароджених та немовлят (віком до 1 року) обмежений.

Фармакокінетичний профіль реміфентанілу у новонароджених/немовлят (віком до 1 року) порівняний із фармакокінетичним профілем у дорослих після корекції у різниці маси тіла. Оскільки клінічних даних недостатньо, застосування реміфентанілу не рекомендується для цієї вікової групи.

Оскільки досвід клінічного випробування/застосування реміфентанілу немовлятам для загальної внутрішньовенної анестезії обмежений, тому даних для надання рекомендацій щодо дозування недостатньо.

*Анестезія в кардіохірургії.*

Введення шляхом звичайної інфузії.

Таблиця 4

РЕКОМЕНДОВАНІ ДОЗИ ДЛЯ СЕРЦЕВОЇ АНЕСТЕЗІЇ

Показання	БОЛЮСНА ІН'ЄКЦІЯ (мкг/кг)	БЕЗПЕРЕРВНА ІНФУЗІЯ (мкг/кг/хв)	
		Початкова доза	Діапазон
Індукція анестезії	не рекомендовано	1	-
Підтримання анестезії у пацієнтів, які підключені до апарату ШВЛ			
• Ізофлуран (стартова доза 0,4 МАС)	0,5-1	1	0,003-4
• Пропофол (стартова доза 50 мкг/кг/хв)	0,5-1	1	0,01-4,3
Продовження післяопераційного знеболення до екстубації	не рекомендовано	1	0-1

*Індукційний період анестезії.* Після введення гіпнотика для досягнення втрати свідомості реміфентаніл слід вводити з початковою швидкістю інфузії 1 мкг/кг/хв. Застосування болюсних ін'єкцій реміфентанілу під час індукції у кардіо-хірургічних хворих не рекомендується. Ендотрахеальна інтубація повинна відбуватися не раніше ніж через 5 хвилин від початку інфузії.

*Період підтримання анестезії.* Після ендотрахеальної інтубації швидкість інфузії реміфентанілу може бути титрована збільшуючи дозу з кроком від 25 % до 100 % або зменшуючи дозу від 25 % до 50 % кожні 2-5 хвилин відповідно до потреб пацієнта. Додаткові повільні болюсні дози, що вводяться протягом не менше 30 секунд, також можна

вводити кожні 2-5 хвилин, якщо потрібно. Кардіологічним пацієнтам із високим ступенем ризику, наприклад тим, у кого погано функціонують шлуночки, або тим, яким проводять операцію на клапані, слід вводити максимальну болюсну дозу 0,5 мкг/кг. Ці рекомендації щодо дозування також використовуються під час оперативних втручань з використанням апарату штучного кровообігу (АШК) в умовах гіпотермії (28 °C) (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Рекомендації щодо післяопераційного ведення пацієнтів.

*Продовження введення реміфентанілу після операції для забезпечення знеболення перед екстубацією.* Рекомендується підтримувати інфузію реміфентанілу на остаточній інтраопераційній швидкості під час переведення пацієнтів у зону післяопераційного догляду. Після прибуття в цю зону слід ретельно стежити за рівнем знеболення та седатії у пацієнта та регулювати швидкість інфузії реміфентанілу з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта.

*Перехід до альтернативного знеболення до припинення застосування реміфентанілу.* Через дуже швидке припинення дії реміфентанілу залишкова опіоїдна активність буде спостерігатися лише протягом 5-10 хвилин після припинення застосування реміфентанілу. До припинення прийому реміфентанілу пацієнтам слід застосовувати альтернативні знеболювальні та заспокійливі засоби заздалегідь, щоб забезпечити терапевтичну дію цих засобів. Тому рекомендується планувати вибір цих лікарських засобів, дозу та час прийому перед відключенням пацієнта від апарату ШВЛ.

*Рекомендації щодо припинення прийому реміфентанілу.* Через дуже швидко дію реміфентанілу гіпертензія, тремтіння та біль були зареєстровані у кардіологічних пацієнтів безпосередньо після припинення його застосування (див. розділ «Побічні реакції»). Щоб мінімізувати ризик їх виникнення, до припинення інфузії реміфентанілу необхідно встановити адекватну альтернативну аналгезію (як описано вище). Швидкість інфузії слід зменшувати на 25 % принаймні з 10-хвилинними інтервалами, поки інфузію не припинять. Під час відключення пацієнта від апарату ШВЛ інфузію реміфентанілу не слід збільшувати, а проводити лише титрування зменшуючи дозу, доповнюючи, за потребою, альтернативними анальгетиками. Гемодинамічні зміни, такі як артеріальна гіпертензія та тахікардія, за необхідності слід лікувати за допомогою альтернативних засобів.

Коли опіоїдні засоби застосовують як частину заходів з переходу до альтернативного знеболення, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати. Переваги від післяопераційного знеболення завжди повинні бути збалансовані з потенційним ризиком пригнічення дихання від цих лікарських засобів.

#### Введення системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ).

*Індукція та підтримання анестезії.* Реміфентаніл вводять системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) слід застосовувати у поєднанні з внутрішньовенним або інгаляційним введенням анестезуючих засобів дорослим пацієнтам, які знаходяться на ШВЛ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У поєднанні з цими лікарськими засобами адекватне знеболення у кардіохірургії зазвичай досягається при вищих діапазонах цільових концентрацій реміфентанілу в крові, що застосовуються для загальних хірургічних процедур. Після титрування реміфентанілу до індивідуальної реакції пацієнта в клінічних дослідженнях використовували концентрації в крові до 20 нг/мл. У дозах, рекомендованих вище, реміфентаніл значно зменшує кількість анестезуючого засобу, необхідного для підтримання анестезії. Отже, ізофлуран та пропофол слід вводити, як рекомендовано вище, щоб уникнути посилення гемодинамічних ефектів, таких як гіпотензія та брадикардія.

Інформацію про концентрацію реміфентанілу в крові, досягнуту за допомогою звичайної інфузії, керованої вручну, див. у таблиці 12.

#### *Рекомендації щодо припинення/продовження у післяопераційному періоді.*

У кінці операції, коли інфузія системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) припиняється або цільова концентрація знижується, спонтанне дихання відновиться при розрахункових концентраціях реміфентанілу від 1 до 2 нг/мл. Як і при інфузії, що контролюється вручну, післяопераційну аналгезію слід встановити ще до кінця операції з анальгетиками більш

тривалої дії. Оскільки даних недостатньо, введення реміфентанілу системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) для лікування післяопераційного болю не рекомендується. Застосування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Реміфентаніл може бути використаний для знеболення пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, які знаходяться на ШВЛ. За необхідності слід додавати седативні засоби. Реміфентаніл вивчався у пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії і були підключені до апарату ШВЛ у добре контрольованих клінічних випробуваннях протягом трьох днів. Оскільки застосування лікарського засобу у пацієнтів понад три дні не вивчали, жодних доказів безпеки та ефективності при тривалому лікуванні не встановлено. Тому не рекомендується застосовувати реміфентаніл більше 3 днів.

Застосування реміфентанілу системою цільової контрольованої інфузії (ТСІ) не вивчалось у пацієнтів інтенсивної терапії, тому таке введення не рекомендується цим пацієнтам. Дорослим рекомендується розпочинати введення реміфентанілу зі швидкістю інфузії від 0,1 мкг/кг/хв (6 мкг/кг/год) до 0,15 мкг/кг/хв (9 мкг/кг/год). Швидкість інфузії слід титрувати з кроком 0,025 мкг/кг/хв (1,5 мкг/кг/год) для досягнення бажаного рівня седативності та знеболення. Між регулюванням дози повинен бути передбачений період не менше 5 хвилин. Слід ретельно контролювати рівень седативності та знеболення, регулярно переоцінювати і відповідно регулювати швидкість інфузії реміфентанілу. Якщо швидкість інфузії становить 0,2 мкг/кг/хв (12 мкг/кг/год), а бажаний рівень седативності не досягається, рекомендується розпочати дозування відповідного седативного засобу (див. нижче). Дозу седативного засобу слід титрувати, щоб отримати бажаний рівень седативності. Подальше збільшення швидкості інфузії реміфентанілу з кроком 0,025 мкг/кг/хв (1,5 мкг/кг/год) може бути здійснено, якщо потрібно додаткове знеболення.

У таблиці 5 підсумовано початкові швидкості інфузії та типовий діапазон доз для забезпечення знеболення та седативності у окремих пацієнтів.

Таблиця 5

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ РЕМІФЕНТАНІЛУ В РЕЖИМІ ІНТЕНСИВНОГО ЛІКУВАННЯ**

БЕЗПЕРЕРВНА ІНФУЗІЯ, мкг/кг/хв (мкг/кг/год)	
Початкова доза	Діапазон
0,1 (6)-0,15 (9)	0,006 (0,36)-0,74 (44,4)

Болюсні дози реміфентанілу не рекомендуються в умовах інтенсивної терапії. Застосування реміфентанілу зменшить дозування будь-яких супутніх седативних засобів. Типові початкові дози для седативних засобів, якщо вони потрібні, наведені нижче (див. таблицю 6).

Таблиця 6

**РЕКОМЕНДОВАНІ СТАРТОВІ ДОЗИ СЕДАТИВНИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО ПОТРІБНО**

Седативний засіб	Болюс (мг/кг)	Інфузія (мг/кг/год)
Пропофол	до 0,5	0,5
Мідазолам	до 0,03	0,03

Щоб забезпечити роздільне титрування відповідних лікарських засобів, седативні засоби не слід застосовувати у вигляді однієї суміші в одному інфузійному флаконі.

*Додаткове знеболення для пацієнтів на ШВЛ, які проходять стимулюючі процедури.* Може знадобитися збільшення існуючої швидкості інфузії реміфентанілу, щоб забезпечити додаткове знеболення для пацієнтів на ШВЛ, які проходять відновлювальні та/або болісні процедури, такі як ендотрахеальний лаваж, перев'язка ран та фізіотерапія. Рекомендується підтримувати швидкість інфузії реміфентанілу не менше 0,1 мкг/кг/хв (6 мкг/кг/год) протягом щонайменше 5 хвилин до початку процедури. Подальшу корекцію дози можна проводити кожні 2-5 хвилин з кроком 25-50%. Середня швидкість інфузії 0,25 мкг/кг/хв

(15 мкг/кг/год), максимум 0,75 мкг/кг/хв (45 мкг/кг/год), призначена для забезпечення додаткового знеболення під час відповідних процедур.

*Додавання альтернативного знеболення до припинення прийому реміфентанілу.* Через дуже швидке припинення дії реміфентанілу залишкова опіоїдна активність спостерігається лише протягом 5-10 хвилин після припинення, незалежно від тривалості інфузії. Після введення реміфентанілу слід враховувати можливість виникнення толерантності та гіпералгезії. Тому до припинення застосування реміфентанілу пацієнтам слід вводити альтернативні знеболювальні та анестезуючі засоби для запобігання гіпералгезії та пов'язаних з цим гемодинамічних змін.

Існує можливість розвитку толерантності з часом при тривалому введенні мю-опіоїдних агоністів.

*Рекомендації щодо екстубації трахеї та припинення застосування реміфентанілу.*

Для забезпечення плавного виходу зі стану після застосування реміфентанілу рекомендується, щоб швидкість інфузії реміфентанілу титрувалась поетапно до 0,1 мкг/кг/хв (6 мкг/кг/год) протягом періоду до 1 години до екстубації трахеї.

Після екстубації швидкість інфузії слід зменшувати на 25 % з інтервалом у 10 хвилин, доки інфузія не припиниться.

Під час відключення від ШВЛ інфузію реміфентанілу не слід збільшувати, а проводити лише титрування зменшуючи дозу, доповнюючи, за потребою, альтернативними анальгетиками. Після припинення прийому реміфентанілу інтравенозну канюлю слід очистити або видалити, щоб уникнути подальшого ненавмисного введення лікарського засобу.

Коли інші опіоїдні препарати вводяться як частина схеми для переходу до альтернативного знеболення, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати. Користь від належного знеболення завжди повинна бути збалансована з потенційним ризиком пригнічення дихання.

*Педіатричні пацієнти у відділенні інтенсивної терапії.*

Застосування реміфентанілу пацієнтам інтенсивної терапії віком до 18 років не рекомендується, оскільки даних щодо застосування лікарського засобу цієї групи пацієнтів немає.

*Пацієнти інтенсивної терапії з порушеннями функції нирок.*

Жодних коригувань рекомендованих вище доз для пацієнтів із порушеннями функції нирок, у тому числі тих, хто проходить замісну ниркову терапію, немає, однак наявні дані, що кліренс метаболіту карбонової кислоти зменшується у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Особливі групи пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).*

*Загальна анестезія:* початкова доза реміфентанілу, що вводиться пацієнтам віком від 65 років, повинна бути вдвічі менше рекомендованої дози для дорослих, а потім її слід титрувати до індивідуальних потреб пацієнта, оскільки у цієї групи пацієнтів спостерігається підвищена чутливість до фармакологічних ефектів реміфентанілу. Ця корекція дози застосовується до всіх фаз анестезії, включаючи індукцію, підтримання та негайне післяопераційне знеболення.

Через підвищену чутливість пацієнтів літнього віку до реміфентанілу, при введенні шляхом контрольованої (апаратної) інфузії початкова цільова концентрація повинна становити 1,5-4 нг/мл з подальшим титруванням до необхідної відповіді.

*Анестезія в кардіохірургії.* Початкове зменшення дози не потрібно.

*Інтенсивна терапія:* Початкове зменшення дози не потрібно.

*Пацієнти з ожирінням.*

Для звичайної інфузії рекомендується зменшити дозу реміфентанілу для пацієнтів із ожирінням, виходячи з розрахунку ідеальної маси тіла, оскільки кліренс та об'єм розподілу реміфентанілу краще корелюють з ідеальною масою тіла, ніж фактичною масою тіла. При розрахунку м'язової маси тіла (LBM), що використовується в моделі Мінто, цей індекс, ймовірно, буде нижчий у пацієнтів жіночої статі з індексом маси тіла (ІМТ) більше 35 кг/м<sup>2</sup> та у пацієнтів чоловічої статі з ІМТ більше 40 кг/м<sup>2</sup>. Щоб уникнути недозування у цих

пацієнтів, реміфентаніл, що вводиться шляхом контрольованої (апаратної) інфузії, слід ретельно титрувати до індивідуальної реакції пацієнта.

*Порушення функції нирок.*

На підставі наявних даних, коригування дози у пацієнтів із порушеннями функції нирок, включаючи пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, не потрібне.

*Печінкова недостатність.*

Дослідження, проведені з обмеженою кількістю пацієнтів із порушеннями функції печінки, показують, що спеціальних рекомендацій щодо дозування немає. Однак пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю можуть бути дещо більш чутливими до реміфентанілу, що в результаті застосування пригнічує дихання. За цими пацієнтами слід ретельно спостерігати, а дозу реміфентанілу титрувати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта.

*Нейрохірургія.*

Обмежений клінічний досвід застосування реміфентанілу у пацієнтів, які переносять нейрохірургічні втручання, показав, що спеціальних рекомендацій щодо дозування не потрібно.

*Пацієнти ASA III/IV класу.*

*Загальна анестезія:* Оскільки можна очікувати, що гемодинамічні ефекти сильнодіючих опіоїдів будуть більш вираженими у пацієнтів з ASA III/IV, у цій популяції слід дотримуватися обережності.

Рекомендується зменшити початкове дозування та наступне титрування до відповідного ефекту. У педіатричних пацієнтів недостатньо даних для рекомендацій щодо дозування. Щодо введення реміфентанілу системою цільової контрольованої інфузії (TCI), нижча початкова цільова концентрація становить від 1,5 до 4 нг/мл, вона повинна застосовуватися у пацієнтів з ASA III або IV і згодом титруватись.

*Анестезія в кардіології:* Початкове зменшення дози не потрібно.

*Спеціальні запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження.* Лікарський засіб слід розчиняти та розводити лише тими інфузійними розчинами, які рекомендуються. Реміфентаніл слід готувати для внутрішньовенного введення, додаючи, відповідно, 1, 2 або 5 мл розчинника, щоб отримати відновлений розчин з концентрацією 1 мг/мл реміфентанілу. Відновлений розчин прозорий, безбарвний і практично не містить твердих частинок. Після відновлення візуально необхідно оглянути флакон на наявність твердих видимих часток, зміни кольору або пошкодження. Не використовувати розчин, якщо спостерігаються такі дефекти. Відновлений продукт призначений лише для одноразового використання. Невикористаний засіб слід утилізувати згідно затверджених місцевих вимог.

Реміфентаніл не слід вводити шляхом інфузії, керованої вручну, без розведення до концентрацій від 20 до 250 мкг/мл (50 мкг/мл є рекомендованим розведенням для дорослих та від 20 до 25 мкг/мл для педіатричних пацієнтів віком від 1 року).

Реміфентаніл не вводити за допомогою контрольованої (апаратної) інфузії без подальшого розведення (20-50 мкг/мл є рекомендованим розведенням для контрольованої (апаратної) інфузії).

Розведення залежить від технічних можливостей інфузійного пристрою та передбачуваних потреб пацієнта.

Для розведення слід використовувати одну з наступних рідин для внутрішньовенного введення:

- Вода для ін'єкцій.
- Розчин глюкози 5 % для ін'єкцій.
- Розчин глюкози для ін'єкцій 5 % та натрію хлорид 0,9 % для ін'єкцій.
- Натрію хлорид 0,9 % для ін'єкцій.
- Натрію хлорид 0,45 % для ін'єкцій.

Реміфентаніл сумісний з наступними внутрішньовенними рідинами при введенні в внутрішньовенний катетер:

- Розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій.

- Розчин Рінгера лактатний та розчин глюкози 5 % для ін'єкцій.

Показано, що реміфентаніл сумісний із пропофолом при введенні у внутрішньовенний катетер.

У наступних таблицях наведено вказівки щодо швидкості інфузії реміфентанілу для проведення інфузій, керованих вручну.

Таблиця 7

Реміфентаніл для ін'єкційних показників швидкостей (мл/кг/год)

Швидкість введення лікарського засобу (мкг/кг/хв)	Швидкість інфузії (мл/кг/год) для розчину з відповідною концентрацією			
	20 мкг/мл 1 мг/50 мл	25 мкг/мл 1 мг/40 мл	50 мкг/мл 1 мг/20 мл	250 мкг/мл 10 мг/40 мл
0,0125	0,038	0,03	0,015	не рекомендовано
0,025	0,075	0,06	0,03	не рекомендовано
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

Таблиця 8

Реміфентаніл для ін'єкційних показників швидкостей (мл/год) для 20 мкг/мл розчину

Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)	Маса тіла пацієнта (кг)						
	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

Таблиця 9

Реміфентаніл для ін'єкційних показників швидкостей (мл/год) для розчину 25 мкг/мл

Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)	Маса тіла пацієнта (кг)									
	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

Таблиця 10

Реміфентаніл для ін'єкційних показників швидкостей (мл/год) для розчину 50 мкг/мл

Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)	Маса тіла пацієнта (кг)							
	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

Таблиця 11

Реміфентаніл для ін'єкційних показників швидкостей (мл/год) для розчину 250 мкг/мл

Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)	Маса тіла пацієнта (кг)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,2	1,44	1,68	1,92	2,16	2,4
0,15	1,08	1,44	1,8	2,16	2,52	2,88	3,24	3,6
0,2	1,44	1,92	2,4	2,88	3,36	3,84	4,32	4,8
0,25	1,8	2,40	3,0	3,60	4,20	4,80	5,4	6,0
0,5	3,6	4,80	6,0	7,20	8,40	9,60	10,8	12,0
0,75	5,4	7,20	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
1,0	7,2	9,60	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
1,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
1,5	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
1,75	12,6	16,8	21,0	25,2	29,4	33,6	37,8	42,0
2,0	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

У таблиці 12 наведено еквівалентну концентрацію реміфентанілу в крові з використанням підходу TCI (*target controlled infusion, результат-контрольована інфузія*) для різних швидкостей інфузій, що регулюються вручну, у стійкому стані.

Таблиця 12

Концентрації реміфентанілу в крові (нанограм/мл), оцінені за допомогою фармакокінетичної моделі Minto (1997) у пацієнта чоловічої статі 70 кг, 170 см, 40 років, для різних швидкостей інфузії, що регулюються вручну (мкг/кг/хв), у стаціонарному стані

Швидкість інфузії реміфентанілу (мкг/кг/хв)	Концентрація реміфентанілу в крові (нг/мл)
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

#### *Діти.*

Лікарський засіб застосовується в педіатричній практиці відповідно до рекомендацій, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### **Передозування.**

*Симптоми.* Як і у всіх сильнодіючих опіоїдних анальгетиків, передозування проявляється продовженням фармакологічно передбачуваної дії реміфентанілу. Через дуже коротку тривалість дії реміфентанілу потенціал побічних ефектів через передозування обмежується безпосереднім періодом часу після введення лікарського засобу. Реакція на припинення застосування лікарського засобу швидка, повернення до вихідного рівня триває протягом 10 хвилин.

*Лікування.* У разі передозування потрібно припинити застосування лікарського засобу, підтримувати прохідність дихальних шляхів, необхідна також допоміжна та контрольована вентиляція легень з киснем, підтримка серцево-судинної функції. Якщо пригнічене дихання пов'язане з ригідністю м'язів, може знадобитися застосування міорелаксантів, щоб полегшити допоміжне або контрольоване дихання. Внутрішньовенне введення опіоїдного антагоніста, такого як налоксон, може бути використано як специфічний антидот додатково до вентиляційної підтримки, для лікування тяжкого пригнічення дихання. Тривалість пригнічення дихання після передозування реміфентанілом навряд чи перевищує тривалість дії антагоніста опіоїдів.

#### **Побічні реакції.**

Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з реміфентанілом, є пряме продовження фармакології мю-опіоїдних агоністів. Ці побічні реакції проходять протягом декількох хвилин після припинення або зменшення швидкості застосування реміфентанілу. Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Класи систем органів	Частота	Побічні реакції
<i>З боку імунної системи</i>	рідко	алергічні реакції, включаючи анафілаксію, у пацієнтів, які отримували реміфентаніл разом з одним або кількома анестезуючими засобами
<i>З боку психіки</i>	частота невідома	лікарська залежність до препарату, синдром відміни.
<i>З боку нервової системи</i>	дуже часто	ригідність скелетних м'язів
	рідко	седативний ефект (під час відновлення після загальної анестезії)
	частота невідома	судоми
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	часто	післяопераційна гіпертензія, брадикардія
	рідко	асистолія/зупинка серця, якій зазвичай передують брадикардія, у пацієнтів, які отримували реміфентаніл разом з іншими анестезуючими препаратами
	частота невідома	атріовентрикулярна блокада, аритмія.
	дуже часто	гіпотензія
<i>З боку респіраторної</i>	часто	Гостре пригнічення дихання, апное, кашель.



<i>системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	нечасто	гіпоксія
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	дуже часто	нудота, блювання
	нечасто	запор
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	часто	свербіж
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	часто	післяопераційні тремтіння
	нечасто	післяопераційний біль
	частота невідома	толерантність до наркотичних засобів

#### *Припинення лікування.*

Симптоми після відміни реміфентанілу, включаючи тахікардію, артеріальну гіпертензію та збудження, рідко спостерігалися при раптовому припиненні, особливо після тривалого прийому лікарського засобу довше 3 днів (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### *Термін придатності.*

Для дозування 1 мг-18 місяців; 2 мг-24 місяці; 5 мг-36 місяців.

#### *Умови зберігання.*

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### *Несумісність.*

Для розчинення та розведення лікарського засобу слід використовувати тільки ті інфузійні розчини, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

- Не слід розчиняти, розбавляти або змішувати (розводити) розчинами Рінгера лактатного або Рінгера лактатного для ін'єкцій та 5 % розчином декстрози.
- Лікарський засіб не слід змішувати з пропофолом в одному інфузійному мішку/флаконі перед введенням.
- Введення лікарського засобу в одну і ту ж внутрішньовенну систему/лінію з кров'ю/сироваткою/плазмою не рекомендується. Неспецифічні естерази в продуктах крові можуть призвести до гідролізу реміфентанілу до його неактивного метаболіту.
- Лікарський засіб не слід змішувати з іншими терапевтичними засобами перед введенням.

#### *Упаковка.*

По 1 мг, 2 мг або 5 мг у флаконі скляному; по 5 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом. Тільки в умовах стаціонару.

#### *Виробник.*

ЛАБОРАТОРІО РЕЙГ ЖОФРЕ, С. А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

С/Гран Капітан, 10, Сант Хоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія.