

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ремифентанил, 2 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

Ремифентанил, 5 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ремифентанил.

Ремифентанил, 2 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 2 мг ремифентанила (в виде гидрохлорида).

Ремифентанил, 5 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 5 мг ремифентанила (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ремифентанил показан к применению у взрослых старше 18 лет и детей в возрасте от 1 до 12 лет:

– опиоидный анальгетик для применения с другими препаратами при индукции и/или поддержании общей анестезии в сочетании с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

Взрослые пациенты старше 18 лет:

– обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ.

Препарат не показан для послеоперационного обезболивания и применения при отсутствии ИВЛ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Ремифентанил должен вводиться в стационарах, оборудованных для мониторинга и поддержки дыхательной и сердечно-сосудистой систем, медицинским персоналом, обученным применению препаратов для анестезии, а также распознаванию и лечению ожидаемых нежелательных реакций сильнодействующих опиоидов. Такое обучение должно включать создание и поддержание проходимости дыхательных путей и искусственную вентиляцию легких.

Инфузию ремифентанила следует проводить с помощью калиброванного инфузионного устройства через систему для внутривенного введения или через отдельную линию для внутривенного введения. Линия для инфузии должна быть присоединена к венозной канюле и заполнена, чтобы свести к минимуму потенциальное «мертвое пространство».

Необходимо следить за проходимостью инфузионной системы и надежностью ее присоединения. С целью удаления остатков препарата, после его применения катетер следует тщательно промывать (см. раздел 4.4.).

Ремифентанил предназначен только для внутривенного введения и не должен вводиться эпидурально или интратекально (см. раздел 4.3.).

Режим дозирования

Общая анестезия

Применение препарата Ремифентанил должно быть индивидуализировано и зависеть от реакции пациента.

Данные о начальной скорости инфузии и диапазоне доз приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию Ремифентанила для пациентов старше 18 лет

Показание	Болюсное введение (мкг/кг)	Непрерывная инфузия (мкг/кг/мин)	
		Начальная дозировка	Поддерживающая дозировка
Индукция анестезии	1 (вводить в течение не менее 30 секунд)	0,5–1	–
Поддержание анестезии у пациентов на ИВЛ:			
• оксид азота (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
• изофлуран (начальная доза 0,5 МАК)	0,5–1	0,25	0,05–2
• пропофол (начальная доза 100 мкг/кг/мин)	0,5–1	0,25	0,05–2

МАК – минимальная альвеолярная концентрация.

При болюсном введении Ремифентанил следует вводить в течение не менее 30 секунд.

В указанных выше дозах Ремифентанил значительно снижает концентрацию средств, необходимых для поддержания анестезии. Поэтому изофлуран и пропофол следует назначать в указанных выше дозах для предотвращения развития гемодинамических нарушений, таких как гипотензия и брадикардия (см. ниже «Сопутствующая терапия»).

Данные о дозировке других седативных средств, применяемых одновременно с ремифентанилом, кроме указанных в таблице, отсутствуют.

Индукция анестезии: ремифентанил следует назначать с уменьшенной дозой средств,

таких как пропофол, тиопентал или изофлуран. Ремифентанил можно вводить со скоростью инфузии от 0,5 до 1 мкг/кг/мин в сочетании с предварительной болюсной инъекцией в дозировке 1 мкг/кг в течение не менее 30 секунд или без нее. В случае если эндотрахеальная интубация будет выполнена спустя 8–10 минут после начала инфузии Ремифентанила, болюсная инъекция не требуется.

Поддержание общей анестезии у пациентов на ИВЛ: после эндотрахеальной интубации скорость введения Ремифентанила следует уменьшить в соответствии с таблицей 1. В связи с быстрым наступлением и короткой продолжительностью эффекта Ремифентанила, для достижения желаемого уровня анальгезии дозировка препарата может увеличиваться на 25–100 % или уменьшаться на 25–50 % каждые 2–5 минут. При поверхностной анестезии каждые 2–5 минут можно дополнительно производить болюсную инъекцию Ремифентанила.

Сопутствующая терапия: ремифентанил снижает количество и дозы средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза и бензодиазепинов, применяемых для анестезии (см. раздел 4.5.).

Дозы изофлурана, тиопентала, пропофола и темазепама, используемых для анестезии, снижаются на величину до 75 % при одновременном применении с ремифентанилом.

Прекращение инфузии: в связи с непродолжительностью действия ремифентанила, опиоидная активность сохраняется в течение 5–10 минут после прекращения инфузии препарата. Пациентам с предполагаемым болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде анальгетики следует назначать до прекращения инфузии Ремифентанила. Следует учесть время, необходимое для достижения максимального эффекта от анальгетика длительного действия. При выборе анальгетика следует учитывать характер хирургического вмешательства и объем послеоперационного ухода.

Рекомендации по применению в интенсивной терапии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, см. в подразделе «Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ».

Анестезия в кардиохирургии

Рекомендации по дозированию при кардиохирургических вмешательствах приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при кардиохирургических вмешательствах

Показание	Болюсное введение (мкг/кг)	Непрерывная инфузия (мкг/кг/мин)	
		Начальная дозировка	Поддерживающая дозировка
Индукция анестезии	Не рекомендовано	1	—
Поддержание анестезии			
• изофлуран (начальная доза 0,4 МАК)	0,5–1	1	0,003–4
• пропофол (начальная доза 50 мкг/кг/мин)	0,5–1	1	0,01–4,3
Продолжение послеоперационного обезболивания до экстубации	Не рекомендовано	1	0–1

Индукция анестезии: после введения средства для наркоза ремифентанил следует вводить с начальной скоростью 1 мкг/кг/мин. Не рекомендуется использование болюсного введения Ремифентанила при вводимом наркозе у пациентов, которым предстоит кардиохирургическое вмешательство. Эндотрахеальную интубацию следует проводить не ранее чем через 5 минут после начала инфузии.

Поддержание общей анестезии: после интубации скорость инфузии Ремифентанила может быть скорректирована в зависимости от потребностей пациента, также могут быть введены дополнительные дозы препарата болюсно. Для пациентов с высокой степенью операционного риска, например при желудочковой недостаточности, максимальная болюсная доза составляет 0,5 мкг/кг. Эти же дозы рекомендованы при использовании гипотермического искусственного кровообращения (см. раздел 5.2.).

Сопутствующая терапия: в рекомендованных выше дозах ремифентанил снижает количество средства, необходимого для поддержания анестезии. Поэтому изофлуран и пропофол следует назначать в указанных выше дозах для предотвращения развития гемодинамических нарушений, таких как гипотензия и брадикардия. Данные о дозировке других седативных средств, применяемых одновременно с ремифентанилом, кроме указанных в таблице, отсутствуют (см. подраздел «Общая анестезия», «Сопутствующая терапия»).

Продолжение введения в послеоперационном периоде до экстубации: рекомендовано сохранение скорости инфузии Ремифентанила, используемой на заключительном этапе интраоперационного периода. В отделении интенсивной терапии необходимо контролировать уровень обезболивания и седации пациента, и при необходимости корректировать скорость введения Ремифентанила (см. подраздел «Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ»).

Альтернативное обезболивание перед прекращением инфузии: в связи с непродолжительностью действия ремифентанила, опиоидная активность сохраняется в течение 5–10 минут после прекращения инфузии препарата. Анальгетики и седативные средства следует назначать до прекращения инфузии ремифентанила, чтобы обеспечить терапевтический эффект этих средств. Рекомендуется заранее произвести выбор препарата (препаратов), дозировки и время назначения.

Прекращение инфузии: сообщалось о развитии артериальной гипертензии, тремора и болевого синдрома у пациентов после кардиохирургического вмешательства непосредственно после прекращения введения ремифентанила, связанные с быстрым прекращением его действия (см. раздел 4.8.). Чтобы свести к минимуму риск их возникновения, необходимо обеспечить адекватное альтернативное обезболивание (как описано выше) до прекращения инфузии ремифентанила. Скорость инфузии ремифентанила следует снижать на 25 % с интервалом не менее 10 минут вплоть до полного прекращения инфузии.

При отключении от аппарата искусственной вентиляции легких дозу ремифентанила не следует увеличивать, ее следует только снижать, при необходимости добавляя альтернативные анальгетики.

При гемодинамических нарушениях, таких как артериальная гипертензия и тахикардия, следует проводить соответствующее лечение.

При назначении опиоидных средств в рамках перевода на альтернативный режим обезболивания необходимо обеспечить мониторинг дыхательной функции пациента. Положительный эффект от обезболивания с использованием опиоидов следует коррелировать с возможным риском угнетения дыхания.

Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ

Ремифентанил можно использовать для обезболивания пациентов интенсивной терапии старше 18 лет, находящихся на ИВЛ. При необходимости следует применять седативные средства.

Безопасность и эффективность ремифентанила были установлены в клинических исследованиях при применении в течение 3 дней у пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких (см. раздел 5.2.). Поэтому не рекомендуется применение ремифентанила при длительности лечения более 3 дней.

Рекомендуемая начальная скорость инфузии ремифентанила составляет от 0,1 мкг/кг/мин (6 мкг/кг/час) до 0,15 мкг/кг/мин (9 мкг/кг/час). Для достижения необходимого уровня обезболивания скорость инфузии следует титровать поэтапно на 0,025 мкг/кг/мин (1,5 мкг/кг/ч). Интервал между корректировками дозы должен составлять не менее 5 минут. Следует регулярно оценивать уровень обезболивания и при необходимости изменять дозировку ремифентанила. Если при скорости инфузии в 0,2 мкг/кг/мин (12 мкг/кг/ч) желаемый уровень седации не достигнут, рекомендовано использовать дополнительное седативное средство в соответствующих дозировках (см. ниже).

Дозу седативного средства следует титровать для достижения желаемого уровня седации. Если требуется дополнительное обезболивание возможно дальнейшее увеличение скорости инфузии ремифентанила с шагом 0,025 мкг/кг/мин (1,5 мкг/кг/ч).

В таблице 3 приведены начальная скорость инфузии и рекомендуемый диапазон дозировок, необходимые для обезболивания пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ.

Таблица 3. Рекомендации по дозированию Ремифентанила для пациентов интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ

Непрерывная инфузия мкг/кг/мин (мкг/кг/ч)	
Начальная дозировка	Поддерживающая дозировка
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,36) – 0,74 (44,4)

В условиях интенсивной терапии не рекомендовано применять болюсные инъекции Ремифентанила.

При использовании Ремифентанила необходимо уменьшить дозу одновременно назначаемого седативного средства. Стандартные начальные дозы назначаемых по необходимости седативных средств приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендованные начальные дозы седативных средств, назначаемых совместно с Ремифентанилом

Седативное средство	Болюсное введение (мг/кг)	Инфузия (мг/кг/час)
Пропофол	до 0,5	0,5
Мидазолам	до 0,03	0,03

Седативные средства не следует вводить в виде смеси (для обеспечения возможности изменения дозировки каждого препарата).

Дополнительное обезболивание пациентов, находящихся на ИВЛ при проведении

болезненных процедур: для обезболивания пациентов на ИВЛ при болезненных процедурах (таких как эндотрахеальная аспирация, обработка раны) может понадобиться увеличение имеющейся скорости инфузии препарата Ремифентанил. Рекомендуется поддерживать скорость инфузии ремифентанила не менее 0,1 мкг/кг/мин (6 мкг/кг/ч) в течение 5 минут до начала болезненной процедуры. Дальнейшие корректировки дозы могут осуществляться каждые 2–5 минут поэтапно на 25–50 % в зависимости от реакции пациента. Средняя скорость инфузии для дополнительного обезболивания при выполнении болезненной процедуры составляет 0,25 мкг/кг/мин (15 мкг/кг/ч), при этом максимальная скорость инфузии составляет 0,74 мкг/кг/мин (45 мкг/кг/ч).

Альтернативное обезболивание перед прекращением инфузии: в связи с непродолжительностью действия Ремифентанила опиоидная активность сохраняется в течение 5–10 минут после прекращения введения препарата независимо от длительности инфузии. При введении Ремифентанила следует учитывать возможное развитие толерантности и гипералгезии. Перед прекращением инфузии Ремифентанила следует назначить альтернативные анальгетики и седативные средства для предотвращения гипералгезии и возможных гемодинамических нарушений. Эти средства следует вводить заблаговременно для достижения терапевтического эффекта на момент отмены Ремифентанила. В связи с уменьшением скорости инфузии Ремифентанила дозировки анальгетиков должны постоянно корректироваться в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Рекомендуется заранее произвести выбор препарата (препаратов), дозировки и время назначения, до прекращения инфузии Ремифентанила. При длительном применении агонистов μ -опиоидных рецепторов возможно развитие толерантности.

Экстубация и прекращение инфузии: необходимо поэтапно снижать скорость инфузии препарата до 0,1 мкг/кг/мин (6 мкг/кг/ч) за период до 1 часа перед экстубацией.

После экстубации скорость инфузии препарата следует снижать на 25 % с интервалом не менее 10 минут вплоть до полного прекращения инфузии. Понижая скорость инфузии Ремифентанила, при необходимости следует добавлять альтернативные анальгетики.

Непосредственно после прекращения инфузии Ремифентанила необходимо промыть внутривенный катетер для предупреждения случайного попадания препарата в организм пациента.

Пациент должен находиться под тщательным наблюдением, если в ходе перевода на альтернативный режим обезболивания назначаются другие опиоидные анальгетики. Положительный эффект от обезболивания с использованием опиоидов следует коррелировать с возможным риском угнетения дыхания.

Пациенты отделения интенсивной терапии с нарушением функции почек: пациентам с почечной недостаточностью, в том числе пациентам на гемодиализе, коррекция доз не требуется, однако у пациентов с почечной недостаточностью клиренс метаболита карбоновой кислоты снижается (см. раздел 5.2.).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Общая анестезия: начальная доза ремифентанила для пациентов старше 65 лет должна составлять половину рекомендуемой дозы для взрослых пациентов с дальнейшей корректировкой в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, так как

среди этой группы пациентов наблюдалась повышенная чувствительность к фармакологическим эффектам ремифентанила. Такая дозировка используется на всех этапах анестезии.

Анестезия при кардиохирургических вмешательствах: снижение начальной дозы не требуется (см. подраздел «Анестезия в кардиохирургии»).

Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ: снижение начальной дозы не требуется (см. подраздел «Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ»).

Пациенты с ожирением

Расчет дозы ремифентанила необходимо производить на основании идеальной массы тела, поскольку клиренс и распределение ремифентанила лучше коррелируют с идеальной массой тела, чем с фактической.

Пациенты с почечной недостаточностью

Современные исследования свидетельствуют о том, что корректировка доз у пациентов с нарушением функции почек, в том числе у пациентов отделения интенсивной терапии, не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследования, проведенные с участием пациентов с нарушением функции печени, не дают оснований для каких-либо специальных рекомендаций по дозированию.

Однако пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью могут быть более чувствительны к угнетению дыхания ремифентанилом (см. раздел 4.4.). Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, дозирование Ремифентанила следует проводить с учетом индивидуальной реакции пациента.

Нейрохирургия

Имеется ограниченный клинический опыт лечения нейрохирургических пациентов, однако информации для рекомендаций по дозированию не достаточно.

Пациенты с физическим статусом ASA III/IV

Общая анестезия: у пациентов с физическим статусом ASA III/IV под воздействием сильнодействующих опиоидов могут развиваться более глубокие гемодинамические нарушения, в связи с чем инфузию таким пациентам следует проводить с особой осторожностью. Рекомендовано снижать начальную дозу с последующей корректировкой дозы до получения желаемого эффекта. Данных по дозированию препарата у детей недостаточно.

Анестезия при кардиохирургических вмешательствах: снижение начальной дозы не требуется (см. подраздел «Анестезия в кардиохирургии»).

Дети

Общая анестезия

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Одновременное применение препарата Ремифентанил и внутривенного анестетика для индукции анестезии не изучалось и поэтому не рекомендуется.

Поддержание общей анестезии: рекомендации по дозированию для поддержания общей анестезии у пациентов от 1 года до 12 лет приведены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации по дозированию для поддержания общей анестезии у пациентов от 1 года до 12 лет

Сопутствующий анестетик*	Болюсное введение (мкг/кг)	Непрерывная инфузия (мкг/кг/мин)	
		Начальная дозировка	Поддерживающая дозировка
Галотан (начальная доза 0,3 МАК)	1	0,25	0,05–1,3
Севофлуран (начальная доза 0,3 МАК)	1	0,25	0,05–0,9
Изофлуран (начальная доза 0,5 МАК)	1	0,25	0,06–0,9

* Одновременное применение с оксидом азота/кислородом в соотношении 2:1

При болюсном введении Ремифентанил следует вводить в течение не менее 30 секунд. Хирургическое вмешательство должно начинаться как минимум через 5 минут после начала инфузии Ремифентанила, если не было проведено болюсное введение. При введении закиси азота (70 %) с ремифентанилом рекомендуемая поддерживающая скорость инфузии составляет от 0,4 до 3 мкг/кг/мин, и, хотя эта величина специально не изучалась, данные для взрослых пациентов свидетельствуют о том, что скорость 0,4 мкг/кг/мин является подходящей начальной скоростью. Необходимо титровать дозу до глубины обезболивания, соответствующей хирургическому вмешательству.

Сопутствующая терапия: в рекомендованных выше дозах ремифентанил значительно снижает количество средства, необходимого для поддержания анестезии. Поэтому изофлуран, галотан и севофлуран следует назначать в указанных выше дозах для предотвращения развития гемодинамических нарушений, таких как гипотензия и брадикардия. Данные о дозировке других седативных средств, применяемых одновременно с ремифентанилом, кроме указанных в таблице, отсутствуют (см. подраздел «Общая анестезия», «Сопутствующая терапия»).

Рекомендации по ведению пациентов в послеоперационном периоде

Альтернативное обезболивание: в связи с непродолжительностью действия ремифентанила, опиоидная активность сохраняется в течение 5–10 минут после прекращения инфузии препарата. Пациентам с предполагаемым болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде анальгетики следует назначать до прекращения инфузии Ремифентанила. Следует учесть время, необходимое для достижения максимального эффекта от анальгетика длительного действия. При выборе анальгетика следует учитывать характер хирургического вмешательства и объем послеоперационного ухода (см. раздел 4.4.).

Новорожденные/дети в возрасте до 1 года

Имеется ограниченный опыт клинических исследований ремифентанила с участием новорожденных и детей в возрасте до 1 года (см. раздел 5.1.). Фармакокинетический профиль ремифентанила у новорожденных и детей в возрасте до 1 года сопоставим с таковым у взрослых пациентов с учетом различий в массе тела (см. раздел 5.2.). Однако применение ремифентанила в этой возрастной группе не рекомендуется из-за недостаточности клинических данных.

Имеется ограниченный опыт клинических исследований ремифентанила для тотальной

внутривенной анестезии с участием младенцев (см. раздел 5.1.), однако информации для рекомендаций по дозированию не достаточно.

Анестезия в кардиохирургии

Применение ремифентанила при кардиохирургических вмешательствах у пациентов в возрасте до 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности в этой возрастной категории.

Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ

Применение ремифентанила у пациентов в возрасте до 18 лет по показанию «Обезболивание пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ», не рекомендуется в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности в этой возрастной категории.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Инструкцию по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

После восстановления ремифентанил может быть дополнительно разведен (рекомендуемые растворители приведены в разделе 6.6.).

Ремифентанил можно разбавить до концентрации от 20 до 250 мкг/мл (рекомендуемое разведение для взрослых – 50 мкг/мл, для детей в возрасте от 1 года и старше – от 20 до 25 мкг/мл).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ремифентанилу, другим аналогам фентанила или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- в связи с наличием в составе глицина, препарат противопоказан для эпидурального и интратекального введения;
- противопоказан к применению в качестве монопрепарата для индукции анестезии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ремифентанил следует назначать только в условиях, оборудованных для мониторинга и поддержки дыхательной и сердечно-сосудистой систем, медицинским персоналом, обученным применению анестетиков, распознаванию и лечению ожидаемых нежелательных реакций сильнодействующих опиоидов, включая сердечно-легочную реанимацию.

Не рекомендуется применение ремифентанила пациентам, находящимся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии, при продолжительности лечения более 3 дней.

Непродолжительность действия/перевод на альтернативное обезболивание

В связи с непродолжительностью действия ремифентанила, опиоидная активность сохраняется в течение 5–10 минут после прекращения введения препарата. Пациентам с предполагаемым болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде анальгетики следует назначать до прекращения инфузии ремифентанила. При использовании препарата в отделении интенсивной терапии следует помнить о

возможном развитии привыкания, гипералгезии и сопутствующих гемодинамических изменениях. Перед прекращением инфузии ремифентанила пациентам следует вводить альтернативные анальгетики и седативные средства. Следует учесть время, необходимое для достижения терапевтического эффекта от анальгетика длительного действия. Следует заблаговременно выбрать анальгетические и седативные средства, дозировку и время введения препаратов, с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также проводимого хирургического вмешательства и предполагаемого объема послеоперационного ухода. Положительный эффект от обезболивания с использованием опиоидных средств, в рамках перевода пациента на альтернативное обезболивание, следует коррелировать с возможным риском угнетения дыхания.

Одновременное применение седативных препаратов, таких как бензодиазепины или аналогичных препаратов

Одновременное применение ремифентанила и седативных препаратов, таких как бензодиазепины или аналогичных препаратов, может привести к глубокой седации, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное применение этих препаратов допустимо у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения невозможны. Если принято решение о назначении ремифентанила одновременно с седативными препаратами, следует вводить наименьшую эффективную дозу обоих препаратов, в течение максимально короткого периода одновременного применения.

Необходим тщательный мониторинг признаков дыхательной недостаточности и глубокой седации. Рекомендуется информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, об этих симптомах (см. раздел 4.5.).

У пациентов с гиперчувствительностью к другим опиоидам может развиваться реакция гиперчувствительности после применения ремифентанила.

Прекращение лечения и синдром «отмены»

Длительное применение препарата может привести к развитию синдрома «отмены» после прекращения терапии. Сообщалось о тахикардии, артериальной гипертензии и ажитации после резкого прекращения терапии, особенно при длительном введении более 3 дней. В этом случае возможно повторное введение и постепенное уменьшение дозы. Применение ремифентанила пациентам, находящимся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии, не рекомендуется при продолжительности лечения более 3 дней.

Мышечная ригидность

Применение препарата в рекомендованных дозах может приводить к ригидности мышц, иногда тяжелой. Частота возникновения мышечной ригидности, как и при использовании других опиоидов, связана с дозой и скоростью введения. В связи с этим болюсная инъекция должна выполняться в течение не менее 30 секунд.

Лечение мышечной ригидности, вызванной применением ремифентанила, должно выполняться с учетом клинического состояния пациента и сопровождаться соответствующими поддерживающими мерами, включая искусственную вентиляцию легких.

При выраженной ригидности во время индукции анестезии следует назначить миорелаксанты и/или дополнительные средства для наркоза. При использовании ремифентанила в качестве анальгетика мышечная ригидность купируется прекращением или уменьшением скорости введения препарата. После прекращения поступления

ремифентанила мышечная ригидность исчезает в течение нескольких минут. Кроме того, возможно использование антагониста опиоидов, однако это может вызвать изменение или ослабление анальгетического эффекта ремифентанила.

Угнетение дыхания

Выраженное угнетение дыхания при глубоком наркозе характерно для всех сильнодействующих опиоидов. Ремифентанил следует применять только в отделениях, оснащенных оборудованием для мониторинга и лечения респираторных нарушений. Особую осторожность следует соблюдать при назначении ремифентанила пациентам с имеющимся нарушением функции дыхания. При угнетении дыхания должны быть предприняты соответствующие меры, включая уменьшение скорости инфузии на 50 % или временное прекращение инфузии. Установлено, что в отличие от других аналогов фентанила, ремифентанил не вызывает повторное угнетение дыхания даже после длительной инфузии. Однако с учетом того, что восстановление в послеоперационном периоде зависит от многих факторов, важно обеспечить полное восстановление сознания и адекватное самостоятельное дыхание до перевода пациента из реанимации в другое отделение.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипотензия и брадикардия, иногда приводящих к асистолии/остановке сердца, может быть снижен за счет уменьшения скорости инфузии ремифентанила или дозы сопутствующих анестетиков, а также внутривенным ведением жидкостей и использованием вазопрессоров или антихолинергических препаратов в зависимости от обстоятельств.

Ослабленные, пожилые пациенты и пациенты с гиповолемией или гипотонией более чувствительны к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванным ремифентанилом.

Непреднамеренное введение

Значительное количество ремифентанила может содержаться в мертвом пространстве системы для внутривенного введения и/или в канюле. Эти остатки препарата могут поступить в организм при заполнении пространства внутривенной системы жидкостью или другими лекарствами, вызвав угнетение дыхания, апноэ и/или ригидность мышц. Для предупреждения подобных осложнений для введения ремифентанила используют отдельную капельницу, которую удаляют после отмены препарата.

Толерантность (привыкание) и лекарственная зависимость (злоупотребление)

При повторном применении опиоидов могут развиваться толерантность и лекарственная зависимость. Злоупотребление опиоидами может привести к передозировке и/или смерти. Риск развития зависимости повышается у курящих пациентов, лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами (включая алкоголь) или с расстройствами психики (например, тяжелой депрессией, тревогой и расстройствами личности), в том числе в анамнезе.

Дети

Имеются ограниченные данные о применении ремифентанила у новорожденных и детей в возрасте до 1 года (см. разделы 4.2. и 5.1.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ремифентанил не метаболизируется холинэстеразой плазмы, следовательно, препарат не будет взаимодействовать с лекарственными веществами, расщепляющимися данным ферментом.

При применении ремифентанила следует снижать дозы ингаляционных или внутривенных анестетиков, а также бензодиазепинов, необходимых для анестезии. Если дозировка препаратов, угнетающих ЦНС, вводимых одновременно с ремифентанилом, не снижена, то у пациентов чаще развиваются нежелательные реакции.

Одновременное применение опиоидов с седативными препаратами, такими как бензодиазепины или аналогичными им препаратами, увеличивает риск глубокой седации, угнетения дыхания, комы и смерти. Доза и продолжительность одновременного применения должны быть ограничены (см. раздел 4.4). Одновременное применение опиоидов и габапентинов (габапентина и прегабалина) увеличивает риск передозировки опиоидами, угнетения дыхания и смерти. После применения ремифентанила необходимо воздержаться от употребления алкогольных напитков.

Одновременное применение ремифентанила с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) или ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), может увеличить риск серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов МАО. Ингибиторы МАО необратимого действия следует отменить по крайней мере за 2 недели до применения ремифентанила.

Нежелательные сердечно-сосудистые реакции (артериальная гипотензия и брадикардия), возникающие при инфузии ремифентанила, могут усугубиться у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые влияют на сердечно-сосудистую деятельность, такие как бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ремифентанил не рекомендуется использовать у женщин во время диагностированной или предполагаемой беременности в связи с отсутствием достаточного количества данных о безопасности. Применение препарата возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Ремифентанил не следует применять для обезболивания родов и при проведении кесарева сечения, поскольку известно, что препарат проникает через плацентарный барьер, а аналоги фентанила могут вызывать угнетение дыхания у ребенка. При применении ремифентанила роженица и новорожденный должны находиться под наблюдением на предмет признаков седации или угнетения дыхания (см. раздел 4.4).

Лактация

Способность ремифентанила выделяться с молоком не установлена. Однако в связи с тем, что аналоги фентанила выделяются с молоком, а также тем фактом, что вещества,

подобные ремифентанилу, были обнаружены в молоке крыс после его введения, кормящим женщинам следует воздержаться от кормления грудью в течение 24 часов после отмены ремифентанила.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Ремифентанил на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ремифентанил оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Управление автотранспортом и механизмами под действием данного препарата запрещено, возобновление этих мероприятий возможно после консультации с врачом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные нежелательные реакции, связанные с ремифентанилом, являются прямым продолжением его фармакологического действия. Эти нежелательные реакции проходят в течение нескольких минут после прекращения введения ремифентанила или снижения скорости его введения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 6. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	имеются сообщения об аллергических реакциях, включая анафилаксию, на ремифентанил при сочетании его с одним или несколькими анестетиками
	частота неизвестна	анафилактический шок
Психические нарушения	частота неизвестна	зависимость, синдром «отмены»
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	ригидность скелетных мышц
	редко	седативный эффект (при восстановлении после наркоза)
	частота неизвестна	судороги
Нарушения со стороны сердца	часто	брадикардия
	редко	имеются данные о развитии асистолии/остановки

		сердца, обычно наступающей после брадикардии, у пациентов, получающих ремифентанил в комбинации с другими анестетиками
	частота неизвестна	атриовентрикулярная блокада, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	артериальная гипотензия
	часто	послеоперационная артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	острая дыхательная недостаточность, апноэ, кашель
	нечасто	гипоксия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	тошнота и рвота
	нечасто	запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	послеоперационный тремор
	нечасто	послеоперационные боли
	частота неизвестна	толерантность

Описание отдельных нежелательных реакций

О симптомах отмены ремифентанила, включая тахикардию, артериальную гипертензию и ажитацию, сообщалось при резком прекращении введения, особенно после длительного применения более 3 дней (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарства после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, проспект Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский переулок, д. 2а

Телефон: +375-17-231-85-14

Факс: +375-17-252-53-58

Электронная почта: info@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка ремифентанилом, как и другими сильнодействующими опиоидами, проявляется более глубоким фармакологическим действием препарата. В связи с непродолжительностью действия ремифентанила отрицательное действие передозировки ограничено промежутком времени, следующим непосредственно после введения препарата. Организм быстро реагирует на отмену препарата, восстанавливая исходные параметры в течение 10 минут.

Лечение

Необходимо прекратить введение ремифентанила, обеспечить проходимость дыхательных путей, начать вспомогательную или искусственную вентиляцию легких и обеспечить полноценное функционирование сердечно-сосудистой системы. При сочетании угнетения дыхания с мышечной ригидностью для обеспечения вспомогательной или искусственной вентиляции легких могут потребоваться миорелаксанты. С целью лечения артериальной гипотензии и в качестве поддерживающих мер возможно применение соответствующих препаратов и внутривенных инфузий.

Для купирования тяжелой дыхательной недостаточности и ригидности мышц возможно внутривенное введение антагониста опиоидных рецепторов, например налоксона. Предполагается, что длительность угнетения дыхания при передозировке ремифентанила не будет превышать длительность действия антагониста опиоидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анестетики; общие анестетики; опиоидные анальгетики.
Код АТХ: N01AH06.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Ремифентанил представляет собой агонист μ -опиоидных рецепторов с быстрым наступлением эффекта и короткой продолжительностью действия. Фармакодинамические эффекты напрямую связаны с концентрацией ремифентанила в крови, что позволяет быстро достигать необходимый эффект.

Количественный анализ гистамина, проведенный у пациентов и здоровых добровольцев, показал, что его уровень не изменяется после введения ремифентанила в болюсной дозировке до 30 мкг/кг в течение 30 секунд.

Дети

Новорожденные/дети до 1 года

В рандомизированном (в соотношении 2:1, ремифентанил:галотан) открытом многоцентровом исследовании в параллельных группах с участием 60 младенцев и новорожденных возрастом до 8 недель (средний возраст – 5,5 недель) с физическим статусом ASA I-II, перенесших операцию пилоромии, изучались эффективность и безопасность применения ремифентанила (назначенного в виде непрерывной инфузии с начальной дозировкой в 0,4 мкг/кг/мин и последующими дополнительными дозами или изменением скорости введения препарата при необходимости) в сравнении с галотаном (назначенным в дозе 0,4 % с последующим дополнительным увеличением при необходимости). Поддержание наркоза осуществлялось дополнительным введением 70 % оксида азота (N_2O) с 30 % кислородом. Время восстановления оказалось больше в группе с использованием ремифентанила по сравнению с группой с галотаном (незначительно).

Применение для тотальной внутривенной анестезии у детей от 6 месяцев до 16 лет

В трех рандомизированных открытых исследованиях проведен сравнительный анализ применения тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) с ремифентанилом и ингаляционного наркоза в практике детской хирургии. Результаты обобщены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты исследований

Хирургическое вмешательство	Возраст (лет), (N)	Изучаемый режим	Экстубация (мин) (среднее стандартное отклонение)
Операция в нижнем отделе	0,5–16 (120)	ТВВА: пропофол (5–10 мг/кг/ч) + ремифентанил (0,125–1,0 мкг/кг/мин)	11,8 (4,2)

живота/ урологическая операция		Ингаляционный наркоз: севофлуран (1,0–1,5 МАК) и ремифентанил (0,125–1,0 мкг/кг/мин)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
ЛОР-операция	4–11 (50)	ТВВА: пропофол (3 мг/кг/ч) + ремифентанил (0,5 мкг/кг/мин)	11 (3,7)
		Ингаляционный наркоз: десфлуран (1,3 МАК) и смесь N ₂ O	9,4 (2,9) Незначительно
Операция на органах брюшной полости или ЛОР-операция	2–12 (153)	ТВВА: ремифентанил (0,2–0,5 мкг/кг/мин) + пропофол (100–200 мкг/кг/мин)	Сопоставимое время экстубации (по ограниченным данным)
		Ингаляционный наркоз: севофлуран (1–1,5 МАК) и смесь N ₂ O	

При сравнительном изучении применения ремифентанила/пропофола и ремифентанила/севофлурана в ходе операций на органах нижнего отдела живота/урологических операций установлено, что артериальная гипотензия значительно чаще встречалась при использовании ремифентанила/севофлурана, а брадикардия – при использовании ремифентанила/пропофола. В исследовании при ЛОР-операциях сравнительный анализ применения ремифентанила/пропофола и десфлурана/оксида азота показал, что частота сердечных сокращений выше у пациентов, получавших десфлуран/оксид азота, чем у пациентов, получавших ремифентанил/пропофол и в сравнении с исходными значениями.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Концентрация ремифентанила в крови коррелирует с дозировкой вводимого препарата. При увеличении скорости инфузии на 0,1 мкг/кг/мин концентрация ремифентанила в крови повышается на 2,5 нг/мл. При длительном применении кумуляции не происходит.

Распределение

Около 70 % ремифентанила связывается с белками крови. Установлено, что концентрация ремифентанила в крови плода составляет приблизительно 50% от концентрации в крови матери. Соотношение концентраций ремифентанила в артериовенозной системе плода составляет приблизительно 30%, что свидетельствует о метаболизме ремифентанила у новорожденного.

Биотрансформация

Ремифентанил метаболизируется эстеразой крови и тканей до производной карбоновой кислоты. Активность метаболита клинически не значима. Период полувыведения метаболита у здоровых добровольцев составляет 2 часа. У пациентов с нормальной функцией почек время выведения основного метаболита ремифентанила почками на 95% составляет приблизительно 7–10 часов. Ремифентанил не является субстратом для холинэстеразы плазмы крови.

Элиминация

Около 95% ремифентанила выводится с мочой в форме метаболита карбоновой кислоты.

Период полувыведения ремифентанила при применении в рекомендуемых дозах составляет 3–10 минут. Клиренс ремифентанила у здоровых молодых людей составляет 40 мл/мин/кг, центральный объем распределения – 100 мл/кг, а равновесный объем распределения – 350 мл/кг.

Анестезия в кардиохирургии

Клиренс ремифентанила снижается примерно на 20 % во время гипотермического (28 °С) искусственного кровообращения. Снижение температуры тела на 1 °С снижает элиминационный клиренс на 3 %.

Нарушение функции почек

В клинических исследованиях, проведенных на сегодняшний день, было установлено, что быстрое восстановление после применения ремифентанила не зависит от состояния почек. Фармакокинетика ремифентанила существенно не изменяется у пациентов с различной степенью нарушения функции почек даже после применения в течение 3 дней в условиях интенсивной терапии.

Клиренс метаболита карбоновой кислоты снижается у пациентов с нарушением функции почек. У некоторых пациентов, находящихся в интенсивной терапии с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью, концентрация метаболита карбоновой кислоты может в 250 раз превышать уровень ремифентанила в равновесном состоянии. Клинические данные свидетельствуют о том, что накопление метаболита не приводит к клинически значимым μ -опиоидным эффектам даже после введения ремифентанила в течение 3 дней.

Нет данных, что ремифентанил выводится при заместительной почечной терапии.

Метаболит карбоновой кислоты выводится во время гемодиализа не менее чем на 30%.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика ремифентанила не изменяется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, ожидающих трансплантации печени, или во время внепеченочной фазы операции по пересадке печени. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью могут быть более чувствительными к угнетающему дыхание действию ремифентанила. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, дозу ремифентанила следует подбирать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Пожилые пациенты

Клиренс ремифентанила снижен у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) по сравнению с молодыми пациентами. Фармакодинамическая активность ремифентанила увеличивается с возрастом. Начальная доза ремифентанила у пожилых пациентов должна быть снижена на 50%, а затем подбираться в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Дети

Клиренс и объем распределения ремифентанила увеличиваются у детей младшего возраста и снижаются к 17 годам до значений молодых здоровых взрослых. Период полувыведения ремифентанила у новорожденных существенно не отличается от периода полувыведения у молодых здоровых взрослых. Изменения обезболивающего эффекта после изменения скорости инфузии ремифентанила должны быть быстрыми и аналогичными тем, которые наблюдаются у молодых здоровых взрослых. Фармакокинетика метаболита карбоновой кислоты у детей в возрасте от 2 до 17 лет аналогична таковой у взрослых с учетом коррекции различий в массе тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицин

Хлороводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат не следует восстанавливать, разбавлять или смешивать с раствором Рингер лактат или раствором декстрозы 50 мг/мл.

Препарат не следует смешивать с пропофолом в одном флаконе (инфузионном мешке).

Не рекомендуется введение ремифентанила одновременно с кровью/сывороткой/плазмой, поскольку неспецифическая эстераза в препаратах крови может привести к гидролизу ремифентанила до его неактивного метаболита.

Не рекомендуется смешивать ремифентанил с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления/разведения

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора препарата Ремифентанил подтверждена в течение 24 часов при комнатной температуре (не выше 25°C). После восстановления ремифентанил может быть дополнительно разведен (см. раздел 6.6.).

С микробиологической точки зрения как восстановленный, так и разведенный препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8 °C, если восстановление (разведение) и т. п. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат принадлежит к Списку II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Восстановленный раствор хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C в течение 24 часов.

Условия хранения приготовленного раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Для дозировки 2 мг

По 2,194 мг (соответствует 2 мг ремифентанила) помещают во флаконы 4 R вместимостью 6 мл из стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми и обкатанные колпачками алюминиевыми.

На каждый флакон с препаратом наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для дозировки 5 мг

По 5,485 мг (соответствует 5 мг ремифентанила) помещают во флаконы 6 R вместимостью 10 мл из стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми и обкатанные колпачками алюминиевыми.

На каждый флакон с препаратом наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат следует восстановить, добавив 2 или 5 мл растворителя, чтобы получить восстановленный раствор с концентрацией ремифентанила приблизительно 1 мг/мл.

После восстановления препарат необходимо развести до конечной концентрации от 20 до 250 мкг/мл (Таблица 8). Рекомендуемое разведение для взрослых пациентов составляет 50 мкг/мл, рекомендуемое разведение для детей в возрасте от 1 года до 12 лет составляет 20–25 мкг/мл.

Для восстановления и дальнейшего разведения необходимо использовать один из следующих растворителей:

- вода для инъекций;
- раствор декстрозы 50 мг/мл;
- раствор хлорида натрия 9 мг/мл;
- раствор хлорида натрия 4,5 мг/мл.

При введении в работающий катетер Ремифентанил совместим с:

- пропофоллом;
- раствором декстрозы 50 мг/мл;
- раствором Рингер лактат.

Разведение зависит от технических возможностей инфузионного устройства и ожидаемых потребностей пациента. Ремифентанил нельзя вводить без разведения.

Таблица 8. Разведение препарата Ремифентанил

Дозировка Ремифентанила	Объем растворителя для восстановления и разведения препарата	Итоговая концентрация раствора
2 мг (= 2000 мкг) 5 мг (= 5000 мкг)	100 мл 250 мл	20 мкг/мл
2 мг (= 2000 мкг) 5 мг (= 5000 мкг)	80 мл 200 мл	25 мкг/мл
2 мг (= 2000 мкг) 5 мг (= 5000 мкг)	40 мл 100 мл	50 мкг/мл
5 мг (= 5000 мкг)	20 мл	250 мкг/мл

Внешний вид после восстановления

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать видимые частицы. Перед введением раствор следует осмотреть на наличие механических включений. Применение раствора разрешено, только если он прозрачный, бесцветный и не содержит видимых частиц.

В следующих таблицах приведены рекомендации по скорости инфузии Ремифентанила.

Таблица 9. Ремифентанил для внутривенного введения, скорость инфузии (мл/кг/ч)

Дозировка препарата (мкг/кг/мин)	Скорость инфузии (мл/кг/ч)			
	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
0,025	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

Таблица 10. Ремифентанил для внутривенного введения, скорость инфузии (мл/ч) для раствора с концентрацией 20 мкг/мл

Дозировка	Масса тела пациента (кг)
-----------	--------------------------

препарата (мкг/кг/мин)	5	10	20	30	40	50	60
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 11. Ремифентанил для внутривенного введения, скорость инфузии (мл/ч) для раствора с концентрацией 25 мкг/мл

Дозировка препарата (мкг/кг/мин)	Масса тела пациента (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

Таблица 12. Ремифентанил для внутривенного введения, скорость инфузии (мл/ч) для раствора с концентрацией 50 мкг/мл

Дозировка препарата (мкг/кг/мин)	Масса тела пациента (кг)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
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 13. Ремифентанил для внутривенного введения, скорость инфузии (мл/ч) для раствора с концентрацией 250 мкг/мл

Дозировка препарата (мкг/кг/мин)	Масса тела пациента (кг)							
	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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская,
д. 25, стр. 1

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

Адрес электронной почты: mez@endopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ») 109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ
Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

Адрес электронной почты: pv@endopharm.ru

Республика Армения
ЗАО «Фарматек»
0064, г. Ереван, ул. Раффи, д. 111
Тел.: +374 10 741410
Адрес электронной почты: pv@pharmatech.am

Республика Беларусь
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +37529-55-12-510
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz
Республика Казахстан
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 (701) 217 24 57
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006578)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата Ремифентанил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.