

**UPUTSTVO ZA LEK**

**§ ▲ Ultiva<sup>®</sup>, prašak za koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 2mg**  
**Pakovanje: bočica staklena, 5 x 2mg**

Proizvođači: **1. GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.**  
**2. Glaxo Operations UK Limited**

Adresa: **1. Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile (Parma),  
Italija**  
**2. Harmire Road, Barnard Castle, Country Durham, DL12 8DT, Velika  
Britanija**

Nosilac dozvole: **Predstavništvo GlaxoSmithKline Export Limited**

Adresa: **Omladinskih brigada 88, 11 070 Novi Beograd, Republika Srbija**

---

§ ▲ **Ultiva<sup>®</sup>**, prašak za koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 2mg

INN: remifentanil

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Ultiva i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Ultiva
3. Kako se upotrebljava lek Ultiva
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Ultiva
6. Dodatne informacije

## 1. ŠTA JE LEK ULTIVA I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Ultiva sadrži aktivnu supstancu koja se naziva remifentanil. On pripada grupi lekova koji se nazivaju opioidi.

Koristi se zajedno sa drugim lekovima, koji se nazivaju anestetici:

- kao pomoćno sredstvo pri uspavljivanju **pre** operacije
- da Vas održi u snu i spreči da osećate bol **tokom** operacije
- da Vas održi u pospanom stanju i spreči da osećate bol tokom lečenja u jedinici intenzivne nege.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK ULTIVA

**Lek Ultiva ne smete koristiti:**

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na remifentanil, ili bilo koji drugi sastojak leka Ultiva (videti odeljak 6: Dodatne informacije).
- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na druge opioidne lekove kao što su morfin, kodein, alfentanil ili fentanil.

➔ Ukoliko niste sigurni da li se bilo šta od navedenog odnosi na Vas, obratite se Vašem lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu pre nego što primite lek Ultiva.

**Kada koristite lek Ultiva, posebno vodite računa:**

Pre primene leka Ultiva, posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom:

- ukoliko ste stariji od 65 godina života
- ukoliko ste dehidrirali, ili ste izgubili puno krvi
- ukoliko se u poslednje vreme ne osećate dobro ili se osećate slabo
- ukoliko imate višak kilograma

➔ Ukoliko niste sigurni da li se bilo šta od navedenog odnosi na Vas, obratite se Vašem lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu pre nego što primite lek Ultiva.

### Primena drugih lekova

Molimo Vas da obavestite Vašeg lekara ukoliko koristite, ili ste nedavno koristili neki drugi lek ili biste mogli početi da koristite novi lek, uključujući i lekove koji se dobijaju bez recepta. Navedeno uključuje i biljne lekove. Lek Ultiva može reagovati sa drugim lekovima i izazvati neželjena dejstva.

Naročito je važno da obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko koristite:

- lekove za srce ili krvni pritisak, kao što su beta-blokatori (uključujući atenolol, metoprolol, karvedilol, propanolol i bisoprolol) i blokatori kalcijumskih kanala (uključujući amlodipin, diltiazem i nifedipin).

### Uzimanje leka Ultiva sa hranom ili pićima

Nije primenjivo.

### Primena leka Ultiva u periodu trudnoće i dojenja

Ukoliko ste u drugom stanju, mislite da biste mogli biti u drugom stanju, planirate trudnoću ili dojite, potražite savet Vašeg lekara.

---

## Uticaj leka Ultiva na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Ukoliko ostajete u bolnici samo jedan dan, lekar će proceniti nakon koliko vremena je bezbedno da napustite bolnicu i da ste sposobni da upravljate automobilom. Savetuje se da pacijent ima pratnju pri povratku kući i da izbegava upotrebu alkoholnih pića.

Voženje automobila ubrzo nakon operacije može biti opasno.

Ovaj lek kod Vas može izazvati vrtoglavicu i pospanost.

- Nemojte upravljati vozilima ili rukovati mašinama prilikom primene ovog leka, osim ukoliko ste sigurni da primena leka Ultiva ne utiče na navedene aktivnosti.
- ➔ Ukoliko niste sigurni da li je bezbedno da upravljate vozilom ili rukujete mašinama kod primene ovog leka, posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

## Važne informacije o nekim sastojcima leka Ultiva

Nije primenjivo.

### 3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK ULTIVA

Nije predviđeno da sami sebi dajete ovaj lek. Lek će Vam uvek biti primenjen od strane stručnog osoblja koje je za to kvalifikovano.

Lek Ultiva može biti primenjen:

- u vidu pojedinačne injekcije u venu
- u vidu produžene infuzije u venu. Navedeni način se koristi kada se lek primenjuje polako u toku dužeg vremenskog perioda.

Način primene leka i primenjena doza zavisiće od:

- vaše telesne mase
- operacije kojoj se podvrgavate
- jačine bola koji ćete osećati
- toga koliko pospanim medicinsko osoblje želi da Vas održi u jedinici za intenzivnu negu.

Doze koje se primenjuju se razlikuju od pacijenta do pacijenta.

## Ako ste uzeli više leka Ultiva nego što je trebalo

Dejstvo leka Ultiva se pažljivo prati tokom operacije i u jedinici intenzivne nege, i u slučaju da dobijete više leka nego što je trebalo, odmah će biti preduzete adekvatne mere.

## Ako ste zaboravili da uzmete lek Ultiva

Nije primenjivo.

## Ako naglo prestanete da uzimate lek Ultiva

Nije primenjivo.

## Nakon Vaše operacije

- ➔ Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko osećate bolove. Ukoliko osećate bolove nakon

---

operacije, moći će da Vam daju druge lekove protiv bolova.

#### 4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi drugi lekovi, lek Ultiva može izazvati neželjena dejstva, ali se ona ne javljaju kod svih osoba. Neželjena dejstva koja se mogu pojaviti pri primeni leka Ultiva su navedena u tekstu niže.

Neke osobe mogu biti alergične na lek Ultiva. **Morate odmah obavestiti Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko primetite bilo koju od navedenih pojava:**

**Retka** (mogu se javiti kod najviše 1 od 1 000 osoba)

- iznenadno zviždanje i bol ili stezanje u grudima
- oticanje očnih kapaka, lica, usana, usta ili jezika
- osip kože neravne površine (koprivnjača) bilo gde na telu
- kolaps

**Obavestite Vašeg lekara što je pre moguće ukoliko primetite bilo koju od navedenih pojava:**

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- ukočenost mišića
- nizak krvni pritisak
- mučnina, povraćanje

**Česta neželjena dejstva** (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 osoba)

- usporen rad srca
- plitko disanje ili privremeni prestanak disanja
- svrab

**Povremena neželjena dejstva** (mogu se javiti kod najviše 1 na 100 osoba)

- otežano disanje (*hipoksija*)
- zatvor

**Retka neželjena dejstva** (mogu se javiti kod najviše 1 od 1000 osoba)

- alergijske reakcije
- prestanak rada srca

**Nije poznato** (nije moguće proceniti učestalost na osnovu dostupnih podataka)

- fizička potreba za lekom Ultiva (*zavisnost od leka*) ili potreba za većim dozama tokom vremena kako bi se ostvario isti efekat (*tolerancija na lek*)
- grčevi (napadi)
- vrsta nepravilnog srčanog ritma (*atrioventrikularni blok*)

**Neželjena dejstva koja se mogu javiti kada se probudite nakon primene anestetika uključuju:**

**Česta neželjena dejstva** (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 osoba)

- drhtanje
- povišen krvni pritisak

**Povremena neželjena dejstva** (mogu se javiti kod najviše 1 na 100 osoba)

- bolovi

---

**Retka neželjena dejstva** (mogu se javiti kod najviše 1 od 1000 osoba)

- osećanje duboke smirenosti ili pospanosti (*sedacija*)

**Druga neželjena dejstva, koja su se naročito javljala kod naglog prekida primene leka Ultiva nakon produžene primene koja je trajala duže od 3 dana**

- ubrzan rad srca (*tahikardija*)
- visok krvni pritisak (*hipertenzija*)
- osećanje nemira i uzrujanosti

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. KAKO ČUVATI LEK ULTIVA**

Lek čuvati van vidokruga i domašaja dece.

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka: Bočica od 2 mg – 2 (dve) godine.

Rok upotrebe posle rastvaranja: iskoristiti odmah.

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora tokom 24 sata na temperaturi do 25°C. Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora odgovornost su medicinskog osoblja koje primenjuje lek, i rekonstituisani rastvor ne treba čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ukoliko je rekonstitucija obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **Čuvanje**

Čuvati na temperaturi do 25°C

Čuvati u originalnom pakovanju zajedno sa uputstvom.

Nemojte koristiti lek Ultiva ako primetite vidljive znake neispravnosti. Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

**Šta sadrži lek Ultiva**

---

Aktivna supstanca leka Ultiva je remifentanil.

Jedna bočica leka Ultiva sadrži 2 mg remifentanila (u obliku remifentanil-hidrohlorida).  
Nakon rekonstitucije prema uputstvima, jedan mL rekonstituisanog rastvora sadrži 1mg remifentanila.

**Pomoćne supstance:**

glicin; hlorovodonična kiselina, razblažena; natrijum-hidroksid.

**Kako izgleda lek Ultiva i sadržaj pakovanja**

Prašak, liofilizat bele do skoro bele boje, posle rekonstitucije: bistar, bezbojan rastvor, praktično bez prisustva vidljivih čestica.

Lek Ultiva, 2 mg liofiliziranog praška, se nalazi u staklenoj bočici zapremine 5mL, od bezbojnog stakla tipa I u skladu sa Ph. Eur., sa bromobutilskim gumenim čepom i aluminijumskom kapicom.  
U složivoj kartonskoj kutiji se nalazi 5 bočica i Uputstvo za lek.

**Nosilac dozvole**

Predstavništvo GlaxoSmithKline Export Limited  
Omladinskih brigada 88, 11 070 Novi Beograd, Srbija

**Proizvođači**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile (Parma), Italija

ili

Glaxo Operations UK Limited  
Harmire Road, Barnard Castle, Country Durham, DL12 8DT, Velika Britanija

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

April, 2014.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, shodno propisima o lekovima koji sadrže opojne droge.

**Broj i datum dozvole:**

515-01-07209-13-001 od 19.06.2014.

*Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim radnicima:*

**Terapijske indikacije**

---

Lek Ultiva je indikovao kao analgetičko sredstvo za primenu tokom uvođenja u opštu anesteziju i/ili tokom njenog održavanja.

Lek Ultiva je indikovao za obezbeđivanje analgezije kod pacijenata na intenzivnoj nezi koji su na respiratoru, starosti 18 godina i starijih.

### **Doziranje i način primene**

Lek Ultiva se primenjuje isključivo u uslovima potpune opremljenosti za nadgledanje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i to od strane osoblja posebno obučeno u oblasti primene anestetičkih lekova, prepoznavanja i terapije očekivanih neželjenih dejstava potentnih opioida, uključujući i kardiopulmonalnu reanimaciju. Neophodno je da navedena obuka obuhvati obezbeđivanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva i asistiranu ventilaciju.

Kontinuirane infuzije leka Ultiva se moraju primenjivati pomoću kalibrisane infuzione pumpe, preko i.v. linije sa brzim protokom, ili preko zasebne i.v. linije. Ova infuzionna linija treba da bude povezana na vensku kanilu ili u njenoj blizini, i potpuno ispunjena infuzionim rastvorom kako bi se izbegao potencijalni prazan prostor (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka, uključujući tabele sa navedenim primerima brzine infuzije na osnovu telesne mase pacijenta u cilju titracije doze leka Ultiva u skladu sa potrebama pacijenta za anestetikom).

Lek Ultiva se takođe može primeniti i putem infuzije kontrolisane ciljnom koncentracijom (target-controlled infusion, TCI) pomoću odobrene infuzione pumpe koja ima ugrađen Minto farmakokinetički model, sa kovarijansama za starost i telesnu masu bez masti (lean body mass, LBM) pacijenta (*Anesthesiology* 1997; 86: 10-23).

Potrebno je voditi računa kako bi se izbegla opstrukcija ili prekid infuzionih linija, kao i adekvatno čišćenje linija u cilju uklanjanja zaostale količine leka Ultiva nakon upotrebe (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Lek Ultiva je namenjen isključivo za intravensku primenu i ne sme se primenjivati epiduralnom ili intratekalnom injekcijom (videti odeljak Kontraindikacije).

### Razblaživanje

Nakon rekonstitucije, lek Ultiva se može dalje razblažiti (za uslove čuvanja rekonstituisanog/razblaženog proizvoda i preporučene rastvarače videti odeljak Rok upotrebe i odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka).

Prilikom primene putem manuelno kontrolisane infuzije, lek Ultiva se može razblažiti do koncentracija od 20 do 250 mikrograma/mL (preporučena koncentracija rastvora je 50 mikrograma/mL za odrasle, a 20 do 25 mikrograma/mL za pedijatrijske pacijente starosti preko godinu dana života).

Za primenu putem TCI, preporučuje se upotreba rastvora leka Ultiva u koncentraciji od 20 do 50 mikrograma/mL.

### **Opšta anestezija**

Primena leka Ultiva mora biti individualno prilagođena i zasnovana na odgovoru pacijenta. Specifična uputstva za doziranje pacijenata koji su imali kardiohiruršku intervenciju data su u daljem tekstu ovog odeljka.

### ***Odrasli***



Primena putem manuelno kontrolisane infuzije

Tabela 1 prikazuje početne injekcione/infuzione brzine i raspon doza:

Tabela 1. Smernice za doziranje kod odraslih

INDIKACIJA	BOLUS INJEKCIJA (µg/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA (µg/kg/min)	
		Početna brzina	Raspon
Uvođenje u anesteziju	1 (trajanje primene najmanje 30 sekundi)	0.5 do 1	–
Održavanje anestezije kod pacijenata na respiratoru			
• Azotsuboksid (66%)	0.5 do 1	0.4	0.1 do 2
• Izofluran (početna doza 0.5 MAC)	0.5 do 1	0.25	0.05 do 2
• Propofol (početna doza 100 mikrograma/kg/min)	0.5 do 1	0.25	0.05 do 2

Kada se primenjuje putem spore bolus injekcije, lek Ultiva je potrebno ubrizgavati tokom najmanje 30 sekundi.

Ukoliko se remifentanil primeni u skladu sa gore navedenim dozama, značajno se smanjuje količina hipnotičkog sredstva potrebnog za održavanje anestezije. Stoga se preporučuje primena izoflurana i propofola prema navedenoj šemi, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija (videti 'Istovremena primena sa drugim lekovima' u ovom odeljku).

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se se preporučilo doziranje drugih hipnotika primenjenih istovremeno sa remifentanilom, izuzev onih navedenih u Tabeli 1.

Uvođenje u anesteziju: Za uvođenje u anesteziju, lek Ultiva bi trebalo primeniti sa standardnom dozom hipnotičkog sredstva, kao što je propofol, tiopental ili izofluran. Lek Ultiva se može primeniti pri infuzionoj brzini od 0.5 do 1 mikrograma/kg/min, sa ili bez početne spore bolus injekcije od 1 mikrograma/kg koja se primenjuje tokom perioda od najmanje 30 sekundi. Ukoliko se endotrahealna intubacija sprovodi nakon više od 8 do 10 minuta od početka infuzije leka Ultiva, primena bolus injekcije nije neophodna.

Održavanje anestezije kod pacijenata na respiratoru: Nakon endotrahealne intubacije, potrebno je smanjiti brzinu infuzije leka Ultiva, u skladu sa anesteziološkom tehnikom, kao što je prikazano u Tabeli 1. Zbog brzog početka i kratkog trajanja dejstva leka Ultiva, brzina primene leka u toku anestezije može biti titrirana do povećanja od 25% do 100% doze; ili smanjenja od 25% do 50% doze, svakih 2 do 5 minuta kako bi se održao željeni nivo µ-opioidnog odgovora. U slučaju plitke anestezije dodatna spora bolus injekcija može se primeniti svakih 2 do 5 minuta.

Anestezija kod anesteziranih pacijenata sa spontanim disanjem i osiguranim disajnim putem (npr. anestezija uz laringealnu masku): Kod anesteziranih pacijenata sa spontanim disanjem i osiguranim

disajnim putem, verovatna je pojava respiratorne depresije. Potreban je poseban oprez prilikom prilagođavanja doze leka potrebama pacijenta, a može biti potrebna i respiratorna potpora. Preporučena početna brzina infuzije za dodatnu analgeziju kod anesteziranih pacijenata koji spontano dišu je 0.04 mikrograma/kg/min uz titraciju doze do postizanja efekta. Ispitivan je raspon brzina infuzije koji se kreće od 0.025 do 0.1 mikrograma/kg/min.

Ne preporučuje se primena bolus injekcija kod anesteziranih pacijenata koji spontano dišu.

Lek Ultiva se ne sme koristiti kao analgetik kod zahvata tokom kojih je svest pacijenata očuvana ili se ne koristi nikakva potpora za održavanje disajnog puta.

Istovremena primena sa drugim lekovima: Primena remifentanila smanjuje količine ili doze inhalacionih anestetika, hipnotika i benzodiazepina potrebnih za anesteziju (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kod istovremene primene sa remifentanilom, doze sledećih agenasa koji se koriste u anesteziji smanjene su do 75%: izoflurana, tiopentona, propofola i temazepama.

Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije: Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, rezidualna opioidna aktivnost će prestati u toku 5 do 10 minuta od prekida primene leka Ultiva. Kod pacijenata koji se podvrgavaju operativnim zahvatima nakon kojih se očekuje pojava postoperativnog bola, potrebno je primeniti analgetike pre prekida primene leka Ultiva. Mora se ostaviti dovoljno vremena kako bi analgetici sa produženim, odnosno odloženim početkom dejstva ostvarili svoj maksimalni efekat. Izbor analgetika treba da bude u skladu sa vrstom operativnog zahvata i nivoom postoperativne nege.

U slučaju da pre kraja operativnog zahvata nije obezbeđena dalja analgezija analgeticima produženog dejstva, može biti potrebno da se nastavi primena leka Ultiva kako bi se održala analgezija tokom neposrednog post-operativnog perioda, dok analgetici sa produženim, odnosno odloženim početkom dejstva ne dostignu svoj maksimalni efekat.

Smernice za primenu leka kod pacijenata na respiratoru u intenzivnoj nezi dato je u ovom odeljku '*Primena u jedinici intenzivne nege*'

Kod pacijenata koji dišu spontano, brzinu infuzije leka Ultiva treba u početku smanjiti na brzinu od 0.1 mikrograma/kg/min. Brzina infuzije se potom može povećati ili smanjiti za ne više od 0.025 mikrograma/kg/min na svakih 5 minuta, kako bi se izbalansirali nivo analgezije i brzina respiracije kod pacijenta. Lek Ultiva se primenjuje isključivo u uslovima potpune opremljenosti za nadgledanje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i to pod pažljivim nadzorom osoblja posebno obučenog za prepoznavanje i terapiju uticaja snažnih opioida na respiratornu funkciju.

Kod pacijenata koji dišu spontano ne preporučuje se primena bolus injekcije leka Ultiva za ublažavanje bola u toku post-operativnog perioda.

#### Primena putem infuzije kontrolisane ciljnom koncentracijom (TCI)

Uvođenje u anesteziju i njeno održavanje kod pacijenata na respiratoru: Tokom uvođenja u anesteziju i njenog održavanja kod odraslih pacijenata koji su na respiratoru, lek Ultiva putem TCI treba primeniti istovremeno sa intravenskim ili inhalacionim hipnotičkim agensom (videti Tabelu 1 u ovom odeljku, '*Opšta anestezija*'). Kada se lek Ultiva primenjuje istovremeno sa navedenim agensima, može se postići adekvatna analgezija za uvođenje u anesteziju i operaciju pomoću ciljanih koncentracija remifentanila u krvi u opsegu od 3 do 8 nanograma /mL. Primenu leka Ultiva treba prilagoditi individualnom odgovoru pacijenta. Za posebno stimulatívne operacije, mogu biti potrebne ciljane koncentracije leka u krvi do 15 nanograma/mL.

Primenom remifentanila u gore navedenim dozama značajno se smanjuje količina hipnotika koji je potreban za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba primenjivati u skladu sa navedenim

preporukama, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija (videti *Tabelu 1* i '*Istovremena primena sa drugim lekovima*' u ovom odeljku).

Za podatke o koncentracijama remifentanila u krvi koje se postižu manuelno-kontrolisanom infuzijom videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka, *Tabelu 11*.

Ne preporučuje se primena leka Ultiva pomoću TCI kod anestezije sa spontanom disanjem, s obzirom da nema dovoljno podataka o navedenom načinu primene.

Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije: Pri kraju operacije, kod prestanka primene TCI infuzije, odnosno smanjenja ciljane koncentracije, očekuje se povratak spontanog disanja pri izračunatoj koncentraciji remifentanila u opsegu od 1 do 2 nanograma/mL. Kao i kod manuelno kontrolisane infuzije, potrebno je uspostaviti postoperativnu analgeziju analgeticima sa produženim dejstvom pre kraja operacije (videti '*Primena putem manuelno kontrolisane infuzije – Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije*' u ovom odeljku).

Ne preporučuje se primena leka Ultiva putem TCI u cilju obezbeđivanja postoperativne analgezije, budući da nema dovoljno podataka o navedenom načinu primene.

### ***Pedijatrijski pacijenti (starosti od 1. do 12. godine života)***

Istovremena primena leka Ultiva i intravenski primenjenih agenasa za uvođenje u anesteziju nije dovoljno ispitana, i stoga se ne preporučuje.

Primena leka Ultiva putem TCI kod pedijatrijskih pacijenata nije ispitana i stoga se kod navedenih pacijenata ne preporučuje primena leka Ultiva putem TCI. Za održavanje anestezije preporučuje se primena sledećih doza leka Ultiva:

Tabela 2. Smernice za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata (od 1 do 12 godina starosti)

*ISTOVREMENO PRIMENJEN ANESTETIK	BOLUS INJEKCIJA (mikrograma /kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA (mikrogram/kg/min)	
		Početna brzina	Uobičajene infuzione brzine za održavanje
Halotan (početna doza 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 do 1.3
Sevofluran (početna doza 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 do 0.9
Izofluran (početna doza 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 do 0.9

\*primenjuje se istovremeno sa azotsuboksidom/kiseonikom u odnosu 2:1

Kada se lek Ultiva primenjuje putem bolus injekcije, **ne bi trebalo primenjivati u periodu kraćem od 30 sekundi**. Operacija ne sme da počne pre isteka najmanje 5 minuta od početka infuzije leka Ultiva, ukoliko istovremeno nije primenjena bolus doza. Pri primeni isključivo azotsuboksida (70%) sa lekom Ultiva, uobičajene infuzione brzine potrebne za održavanje anestezije trebalo bi da budu u opsegu između 0.4 i 3 mikrograma/kg/min. Iako nisu vršena posebna ispitivanja, podaci o primeni kod odraslih osoba, ukazuju na to da je 0.4 mikrograma/kg/min odgovarajuća početna infuziona brzina. Neophodno je pažljivo pratiti pedijatrijske pacijente i prilagoditi dozu dubini analgezije koju zahteva određeni operativni zahvat.

Istovremena primena sa drugim lekovima: Primena remifentanila u gore navedenim dozama značajno smanjuje količinu hipnotika koja je potreban za održavanje anestezije. Stoga, izofluran, halotan i sevofluran treba primeniti u skladu sa gore navedenim preporukama, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija. Nema dostupnih podataka na osnovu kojih

bi se preporučilo doziranje drugih hipnotika primenjenih istovremeno sa remifentanilom, izuzev onih navedenih u tabeli (videti 'Odrasli – Istovremena primena sa drugim lekovima' u ovom odeljku).

Smernice za zbrinjavanje pacijenta u periodu neposredno nakon operacije

Uvođenje alternativne analgetičke terapije pre prekida primene leka Ultiva: Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, rezidualna opioidna aktivnost će prestati u toku 5 do 10 minuta od prekida primene leka Ultiva. Kod pacijenata koji se podvrgavaju operativnim zahvatima kod kojih se očekuje pojava postoperativnog bola, potrebno je primeniti analgetike pre prekida primene leka Ultiva. Mora se ostaviti dovoljno vremena kako bi analgetici sa produženim dejstvom ostvarili svoj efekat. Izbor analgetika (jednog ili više), primenjene doze i vreme primene bi trebalo da budu unapred planirani, i individualno prilagođeni hirurškoj proceduri kojoj se pacijent podvrgava i očekivanom nivou postoperativne nege (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

***Novorođenčad/odojčad (mlađa od godinu dana života)***

Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o primeni remifentanila kod novorođenčadi i odojčadi (mlađih od godinu dana života; videti odeljak Farmakodinamski podaci). Farmakokinetički profil remifentanila kod novorođenčadi/odojčadi (mlađih od godinu dana života) može se uporediti sa profilom kod odraslih nakon korekcije za razlike u telesnoj masi (videti odeljak Farmakokinetički podaci). Međutim, budući da nema dovoljno kliničkih podataka, ne preporučuje se primena leka Ultiva u ovoj starosnoj grupi.

Primena za totalnu intravensku anesteziju (TIVA): Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o primeni remifentanila za TIVA kod odojčadi (videti odeljak Farmakodinamski podaci). Međutim, nema dovoljno kliničkih podataka da bi se dale preporuke o doziranju.

**Anestezija kod kardiohirurških intervencija**

Primena putem manuelno kontrolisane infuzije

Tabela 3. Smernice za doziranje pri anesteziji kod kardiohirurških intervencija

INDIKACIJA	BOLUS INJEKCIJA (mikrograma/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA (mikrogram/kg/min)	
		Početna brzina	Uobičajene infuzione brzine
Intubacija	Ne preporučuje se	1	–
Održavanje anestezije Izofluran (početna doza 0.4 MAC)	0.5 do 1	1	0.003 do 4
Propofol (početna doza 50 mikrograma/kg/min)	0.5 do 1	1	0.01 do 4.3
Nastavak postoperativne analgezije, primenjene pre ekstubacije	Ne preporučuje se	1	0 do 1

Period uvođenja u anesteziju: Nakon primene hipnotika kako bi došlo do gubitka svesti, lek Ultiva treba

---

primeniti pri početnoj infuzionoj brzini od 1 mikrograma/kg/min. Ne preporučuje se primena bolus injekcije leka Ultiva tokom uvođenja kardiohirurških pacijenata u anesteziju. Ne bi trebalo vršiti endotrahealnu intubaciju pre nego što prođe najmanje 5 minuta od početka infuzije.

Period održavanja anestezije: Nakon endotrahealne intubacije, potrebno je prilagoditi infuzionu brzinu leka Ultiva potrebama pacijenta. Dodatne spore bolus doze se mogu primeniti ukoliko je potrebno. Kardiohirurškim pacijentima pod visokim rizikom, kao što su oni sa slabom ventrikularnom funkcijom ili pacijenti koji se podvrgavaju operaciji srčanih zalistaka, treba primeniti maksimalnu bolus dozu od 0.5 mikrograma/kg. Navedene preporuke za doziranje važe i za hipotermički kardiopulmonarni bajpas (videti odeljak ‘Farmakokinetički podaci – anestezija kod kardiohirurških pacijenata’).

Istovremena primena sa drugim lekovima: Primena remifentanila u gore navedenim dozama, značajno smanjuje količinu hipnotika koji je potreban za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba primeniti u skladu sa gore navedenim preporukama, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija. Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se preporučilo doziranje drugih hipnotika primenjenih istovremeno sa remifentaniom, izuzev onih navedenih u tabeli (videti ‘Odrasli – Istovremena primena sa drugim lekovima’ u ovom odeljku)

#### Smernice za postoperativno zbrinjavanje pacijenata

Nastavak primene leka Ultiva u postoperativnom periodu kako bi se obezbedila analgezija pre ekstubacije: Preporučuje se da se primena leka Ultiva održi na poslednjoj intraoperativnoj brzini infuzije tokom premeštanja pacijenta u odeljenje postoperativne nege. Po premeštaju, potrebno je pažljivo pratiti nivo analgezije i sedacije postignut kod pacijenta i prilagoditi brzinu infuzije leka Ultiva individualnim potrebama pacijenta (za više informacija o zbrinjavanju pacijenata u intenzivnoj nezi videti ‘Primena u jedinici intenzivne nege’ u ovom odeljku).

Uspostavljanje alternativne analgezije pre prekida primene leka Ultiva: Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, rezidualna opioidna aktivnost će prestati u toku 5 do 10 minuta od prekida primene leka Ultiva. Potrebno je primeniti alternativna analgetička i sedativna sredstva dovoljno vremena pre prekida primene leka Ultiva i ostaviti dovoljno vremena da analgetici sa dugim dejstvom ostvare svoj terapijski efekat. Stoga se preporučuje da izbor leka/lekova, primenjene doze i vreme primene leka budu planirani pre isključenja pacijenta sa respiratora.

Smernice za prekid primene leka Ultiva: Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, kod kardioloških pacijenata su zapaženi hipertenzija, drhtanje i bolovi neposredno nakon prekida primene leka Ultiva (videti odeljak Neželjena dejstva). Kako bi se smanjio rizik od nastanka navedenih pojava, neophodno je primeniti odgovarajuću alternativnu analgeziju (kako je navedeno gore), pre prekida primene infuzije leka Ultiva. Brzinu infuzije treba smanjivati u koracima od 25% i to u intervalima od najmanje 10 minuta do prestanka primene infuzije.

U toku isključenja pacijenta sa respiratora, infuzija leka Ultiva se ne sme pojačavati, već samo postepeno smanjivati, uz dodatnu primenu drugih alternativnih analgetika prema potrebi. Hemodinamske promene kao što su hipertenzija i tahikardija treba lečiti odgovarajućim alternativnim lekovima.

**Neophodno je pažljivo pratiti pacijenta, kada se primenjuju druga opioidna sredstva u okviru terapijske šeme tokom prelaska na primenu alternativne analgezije. Pri primeni navedenih sredstava, korist od obezbeđivanja odgovarajuće postoperativne analgezije mora uvek biti uravnotežena u odnosu na potencijalni rizik od nastanka respiratorne depresije koji postoji kod navedenih lekova.**

#### Primena putem ciljno kontrolisane infuzije (TCI)

Uvođenje u anesteziju i njeno održavanje: Tokom uvođenja u anesteziju i njenog održavanja kod odraslih pacijenata na respiratoru, potrebno je primeniti lek Ultiva putem TCI istovremeno sa

intravenskim ili inhalacionim hipnotikom (videti Tabelu 3). Kod istovremene primene sa navedenim lekovima, adekvatna analgezija u toku kardiohirurške intervencije se postiže u višem kraju opsega ciljanih koncentracija remifentanila u krvi koje se koriste za opšte hirurške zahvate. Nakon podešavanja doze remifentanila prema individualnom odgovoru pacijenta, u kliničkim studijama su korišćene koncentracije leka u krvi visine i do 20 nanograma/mL. Primenom remifentanila u gore preporučenim dozama, značajno se smanjuje količina hipnotika potrebnog za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba primeniti u skladu sa gore navedenim preporukama, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija (videti *Tabelu 3* i '*Istovremena primena sa drugim lekovima*' u ovom odeljku).

Za podatke o koncentracijama remifentanila u krvi koje se postižu putem manuelno kontrolisane infuzije, videti Tabelu 11 u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije: Pri kraju operacije, kod prestanka primene TCI infuzije, odnosno smanjenja ciljane koncentracije, očekuje se povratak spontanog disanja pri izračunatoj koncentraciji remifentanila u opsegu od 1 do 2 nanograma/mL. Kao i kod manuelno kontrolisane infuzije, potrebno je uspostaviti postoperativnu analgeziju analgeticima sa produženim dejstvom pre kraja operacije (videti '*Primena putem manuelno kontrolisane infuzije – Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije*' u ovom odeljku).

Ne preporučuje se primena leka Ultiva putem TCI u cilju obezbeđivanja postoperativne analgezije, budući da nema dovoljno podataka o navedenom načinu primene.

### **Primena u jedinici intenzivne nege**

Lek Ultiva se može koristiti za analgeziju kod pacijenata u jedinici intenzivne nege koji su na respiratoru. Prema potrebi primeniti i odgovarajuća sedativna sredstva.

U dobro kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata na respiratoru lečenih u jedinici intenzivne nege, utvrđena je bezbednost i efikasnost primene leka Ultiva u trajanju do 3 dana (videti '*Pacijenti intenzivne nege sa oštećenjem funkcije bubrega*' u ovom odeljku i odeljak Farmakokinetički podaci). Stoga se ne preporučuje primena leka Ultiva za lečenje koje traje duže od 3 dana.

Primena leka Ultiva putem TCI kod pacijenata u jedinici intenzivne nege nije ispitana i stoga se ne preporučuje primena leka Ultiva putem TCI kod navedenih pacijenata.

Kod odraslih osoba, preporučuje se da primena leka Ultiva započne pri infuzionoj brzini od 0.1 mikrograma/kg/min (6 mikrograma/kg/h) do 0.15 mikrograma/kg/min (9 mikrograma/kg/h). Infuzionu brzinu treba povećavati za po 0.025 mikrograma/kg/min (1.5 mikrograma/kg/h) kako bi se postigao željeni nivo analgezije. Potrebno je da prođe period od najmanje 5 minuta između dva podešavanja doze. Pacijenta treba redovno pratiti i podešavati brzinu infuzije leka Ultiva u skladu sa njegovim stanjem. Ukoliko se dostigne infuziona brzina od 0.2 mikrograma/kg/min (12 mikrograma/kg/h) a potrebna je sedacija, preporučuje se započinjanje primene odgovarajuće sedativne terapije (videti tekst niže). Dozu sedativa treba titrirati tako da se dobije željeni nivo sedacije. Ukoliko je potrebna dodatna analgezija, brzina infuzije leka Ultiva se dalje može povećavati za po 0.025 mikrograma/kg/min (1.5 mikrograma/kg/h).

Tabela 4 sažeto prikazuje početne brzine infuzije i uobičajene raspone doza za individualno obezbeđivanje analgezije za pacijenata:

Tabela 4. Smernice za doziranje tokom primene leka Ultiva u jedinici intenzivne nege



KONTINUIRANA INFUZIJA	
mikrogram/kg/min (mikrogram/kg/h)	
Početna brzina	Raspon
0.1 (6) do 0.15 (9)	0.006 (0.38) do 0.74 (44.6)

Ne preporučuje se primena bolus doze leka Ultiva kod pacijenata u jedinici intenzivne nege.

Primenom leka Ultiva smanjuje se potrebna doza bilo kog sedativa koji se primenjuje istovremeno. Uobičajene početne doze sedativa, ukoliko je njihova primena potrebna, navedene su u Tabeli 5.

Tabela 5. Preporučene početne doze sedativa, ukoliko je potrebna njihova primena:

Sedativno sredstvo	Bolus (mg/kg)	Brzina infuzije (mg/kg/h)
Propofol	Do 0.5	0.5
Midazolam	Do 0.03	0.03

Kako bi se omogućilo pojedinačno titriranje doze navedenih sedativa, sedative ne treba primeniti kao smešu.

Dodatna analgezija za pacijente na respiratoru koji su podvrgnuti stimulativnim procedurama: Kako bi se obezbedila dodatna analgezija za pacijente koji su na respiratoru, a koji su podvrgnuti stimulativnim i/ili bolnim procedurama kao što su endotrahealna sukcija, previjanje rane i fizikalna terapija, može biti potrebno povećanje brzine infuzije leka Ultiva. Preporučuje se da se brzina infuzije leka Ultiva od najmanje 0.1 mikrograma/kg/min (6 mikrograma/kg/h) postigne najmanje 5 minuta pre početka stimulativnog postupka. Dalja podešavanja infuzione brzine mogu se sprovesti svakih 2 do 5 minuta sa povećanjem od 25% do 50%, ukoliko se javi ili se očekuje potreba za dodatnom analgezijom. Tokom stimulativnih procedura radi ostvarivanja dodatne anestezije primenjena je srednja brzina infuzije od 0.25 mikrograma/kg/min (15 mikrograma/kg/h), a maksimalna od 0.74 mikrograma/kg/min (45 mikrograma/kg/h).

Uspostavljanje alternativne analgezije pre prekida primene leka Ultiva: Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, rezidualna opioidna aktivnost će prestati u toku 5 do 10 minuta od prekida primene leka Ultiva, bez obzira na trajanje infuzije. Nakon primene leka Ultiva, potrebno je razmotriti mogućnost nastanka tolerancije i hiperanalgezije. Stoga, pre prekida primene leka Ultiva, pacijentu se moraju dati alternativni analgetici i sedativi kako bi se predupredio nastanak hiperanalgezije i pratećih hemodinamskih promena. Navedeni lekovi se moraju dati dovoljno vremena unapred, kako bi se obezbedio njihov terapijski efekat. Izbor opcija za ostvarivanje analgezije uključuje primenu oralnih, intravenskih i lokalnih analgetika produženog dejstva, koje mogu kontrolisati zdravstveni radnici ili sam pacijent. Navedene tehnike bi uvek trebalo prilagoditi individualnim potrebama pacijenta dok se infuzija leka Ultiva smanjuje. Preporučuje se da izbor leka/lekova, primenjene doze i vremena primene leka budu planirani pre prestanka primene infuzije leka Ultiva.

Kod produžene primene  $\mu$ -opioidnih agonista postoji mogućnost razvoja tolerancije sa vremenom.

Preporuke za ekstubaciju i prekid infuzije leka Ultiva: Kako bi se obezbedio lak oporavak nakon terapijskog režima zasnovanog na primeni leka Ultiva, preporučuje se da se infuziona brzina leka Ultiva u postepeno titrira na nivo od 0.1 mikrograma/kg/min (6 mikrograma/kg/h) najmanje 1 sat pre ekstubacije.

Nakon ekstubacije, brzinu infuzije bi trebalo smanjivati u koracima od po 25% u intervalima od najmanje 10 minuta do prekida infuzije. Tokom isključenja pacijenta sa respiratora, infuziona brzina leka

---

Ultiva se ne sme povećavati, a dozvoljeno je isključivo smanjenje brzine, uz dopunu terapije alternativnim analgeticima u skladu sa potrebama.

Nakon prekida primene infuzije leka Ultiva, i.v. kanilu treba očistiti ili ukloniti, kako bi se sprečila naknadna nenamerna primena leka.

**U slučaju da se drugi opiodi primenjuju u okviru terapijske šeme za prelazak na alternativnu analgeziju, neophodno je pažljivo pratiti pacijenta. Pri primeni navedenih sredstava, potrebno je proceniti korist od primene odgovarajuće post-operativne analgezije u odnosu na potencijalni rizik od nastanka respiratorne depresije.**

### ***Pacijenti pedijatrijske intenzivne nege***

Upotreba remifentanila u intenzivnoj nezi kod pacijenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje, jer ne postoje podaci o primeni leka.

### ***Pacijenti intenzivne nege sa oštećenjem funkcije bubrega***

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i one koji koriste bubrežnu supsticionu terapiju, nisu potrebna posebna prilagođavanja preporučenih doza. Međutim klirens metabolita karboksilne kiseline je smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak Farmakokinetički podaci).

### **Posebne populacije pacijenata**

#### ***Starije osobe (starosti preko 65 godina)***

Opšta anestezija: Početna doza remifentanila koja se primenjuje kod pacijenata starosti preko 65 godina bi trebalo da odgovara polovini preporučene doze za odrasle osobe, a potom je treba titrirati prema individualnim potrebama pacijenta, s obzirom na to da je u navedenoj populaciji pacijenata uočena pojačana osetljivost na farmakološke efekte remifentanila. Ovo prilagođavanje doze odnosi se na primenu leka u svim fazama anestezije, uključujući uvođenje u anesteziju, održavanje anestezije i neposrednu postoperativnu analgeziju.

Zbog pojačane osetljivosti starijih pacijenata na lek Ultiva, pri primeni leka Ultiva putem TCI u ovoj starosnoj grupi, početna ciljana koncentracija treba da bude između 1.5 i 4 nanograma/mL uz dalju titraciju doze do postizanja odgovora.

Anestezija pri kardiohirurškim intervencijama: Nije potrebno smanjenje početne doze leka (videti 'Anestezija kod kardiohirurških intervencija' u ovom odeljku).

Intenzivna nega: Nije potrebno smanjenje početne doze leka (videti 'Primena u jedinici intenzivne nege' u ovom odeljku).

#### ***Gojazni pacijenti***

Kod manuelno kontrolisane infuzije, preporučuje se da doza leka Ultiva kod gojaznih pacijenata bude smanjena i zasnovana na idealnoj telesnoj masi, jer su klirens i volumen distribucije remifentanila u bližoj korelaciji sa idealnom, nego sa stvarnom telesnom masom.

Pri računanju telesne mase bez masti (LBM) koje se primenjuje u Minto modelu, verovatno je da će



---

LBM biti potcjenjena kod pacijenata ženskog pola sa indeksom telesne mase (BMI) većim od 35 kg/m<sup>2</sup> i kod pacijenata muškog pola sa BMI većim od 40 kg/m<sup>2</sup>. Kako bi se izbegla primena nedovoljne doze kod ovih pacijenata, dozu remifentanila primenjenog putem TCI treba pažljivo titrirati u skladu sa individualnim odgovorom.

### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Na osnovu do sada sprovedenih istraživanja, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući pacijente na intenzivnoj nezi.

### ***Oštećenje funkcije jetre***

Studije sprovedene na ograničenom broju pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, ne opravdavaju posebne preporuke u vezi sa doziranjem. Međutim, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre mogu biti neznatno osetljiviji na efekte remifentanila na respiratornu depresiju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti, a dozu remifentanila titrirati prema individualnim potrebama pacijenata.

### ***Neurohirurgija***

Ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata koji se podvrgavaju neurohirurškim intervencijama je pokazalo da nisu potrebne posebne preporuke u vezi sa doziranjem.

### ***ASA III/IV pacijenti***

Opšta anestezija: Pošto se može očekivati da hemodinamska dejstva snažnih opioida budu izraženija kod ASA III/IV pacijenata, potreban je oprez pri primeni leka Ultiva u ovoj populaciji. Stoga se preporučuje smanjenje početne doze uz dalju titraciju do postizanja željenog efekta. Nema dovoljno podataka o primeni leka u populaciji pedijatrijskih pacijenata, kako bi se dala preporuka u vezi sa doziranjem. Kod primene putem TCI, kod ASA III ili IV pacijenata trebalo bi koristiti nižu početnu ciljanu vrednost od 1.5 do 4 nanograma/mL, uz dalju titraciju doze do postizanja odgovora.

Anestezija pri kardiohirurškim intervencijama: Nije potrebno smanjenje početne doze leka (videti 'Anestezija kod kardiohirurških intervencija' u ovom odeljku).

### **Kontraindikacije**

S obzirom da je glicin prisutan u sastavu leka Ultiva, kontraindikovana je epiduralna i intratekalna primena leka Ultiva (videti prekliničke podatke o bezbednosti).

Primena leka Ultiva kod pacijenata prosetljivih na aktivnu supstancu ili druge analoge fentanila ili na bilo koju pomoćnu supstancu je kontraindikovana.

Primena leka Ultiva kao jedinog leka za uvođenje u anesteziju je kontraindikovana.

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

**Lek Ultiva se primenjuje isključivo u uslovima potpune opremljenosti za nadgledanje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i to od strane osoblja posebno obučenog u oblasti primene anestetičkih lekova, i prepoznavanja i terapije očekivanih neželjenih dejstava potentnih opioida, uključujući i kardiopulmonalnu reanimaciju. Neophodno je da navedena obuka obuhvati obezbeđivanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva i asistiranu ventilaciju. Primena leka Ultiva kod pacijenata na respiratoru u jedinici intenzivne nege se ne preporučuje u trajanju dužem od 3 dana.**

## **Brz prestanak dejstva/Prelazak na alternativnu analgeziju**

Zbog veoma brzog prestanka dejstva leka Ultiva, rezidualna opioidna aktivnost će prestati u toku 5 do 10 minuta od prekida primene leka Ultiva. Kod pacijenata koji se podvrgavaju operativnim zahvatima kod kojih se očekuje pojava postoperativnog bola, potrebno je primeniti analgetike pre prekida primene leka Ultiva. Kada se lek primenjuje u jedinici intenzivne nege, potrebno je razmotriti mogućnost nastanka tolerancije, hiperalgezije i pratećih hemodinamskih promena. Pre prekida primene leka Ultiva, neophodna je primena alternativne analgetičke i sedativne terapije. Potrebno je ostaviti dovoljno vremena kako bi analgetici sa produženim odnosno odloženim početkom dejstva ostvarili svoj terapijski efekat. Izbor leka/lekova, primenjena doza i vreme primene leka bi trebalo da budu unapred planirani, individualno prilagođeni hirurškoj proceduri kojoj se pacijent podvrgava, i predviđenom nivou postoperativne nege. Kada se drugi opioidi primenjuju u okviru terapijske šeme za prelazak na alternativnu analgeziju, korist od obezbeđivanja odgovarajuće postoperativne analgezije mora uvek biti uravnotežena u odnosu na potencijalni rizik od nastanka respiratorne depresije koji postoji kod navedenih lekova.

### Prekid lečenja

Po prestanku primene remifentanila simptomi koji uključuju tahikardiju, hipertenziju i nemir prijavljivani su retko, nakon naglog prekida, a naročito nakon produžene primene remifentanila, u trajanju dužem od 3 dana. U prijavljenim slučajevima ponovno uvođenje i postepeno smanjivanje infuzije se pokazalo korisnim. Primena leka Ultiva kod pacijenata na respiratoru u jedinici intenzivne nege ne preporučuje se u trajanju dužem od 3 dana.

### Rigidnost mišića – prevencija i lečenje

Pri primeni leka u preporučenim dozama može doći do pojave rigidnosti mišića. Kao i kod primene drugih opioida, incidenca rigidnosti mišića je povezana sa primenjenom dozom i brzinom primene leka. Stoga, primena spore bolus injekcije mora trajati najmanje 30 sekundi.

Rigidnost mišića indukovana remifentanilom mora se lečiti u kontekstu kliničkog stanja pacijenta odgovarajućim potpornim merama. Izrazitu rigidnost mišića, nastalu tokom uvođenja u anesteziju, treba lečiti primenom neuromuskularnog blokatora i/ili dodatnih hipnotika. Rigidnost mišića koja se javlja tokom korišćenja remifentanila kao analgetičkog sredstva može se lečiti prekidom primene ili smanjenjem brzine primene remifentanila. Povlačenje rigidnosti mišića nastaje u toku nekoliko minuta nakon prestanka primene remifentanila putem infuzije. Kao alternativna terapija, moguće je primeniti antagoniste opioida, mada njihova primena može poništiti ili oslabiti analgetički efekat remifentanila.

### Respiratorna depresija – prevencija i lečenje

Kao i kod primene svih drugih snažnih opioida, duboku analgeziju prati izražena respiratorna depresija. Stoga, remifentanil treba primenjivati samo u uslovima kada postoji odgovarajuća oprema za praćenje i zbrinjavanje respiratorne depresije. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na pacijente sa respiratornom disfunkcijom. Pojavu respiratorne depresije treba zbrinuti na odgovarajući način, uključujući smanjenje infuzione brzine za 50% ili privremeni prekid primene infuzije. Za razliku od ostalih analoga fentanila, nije se pokazalo da remifentanil uzrokuje ponavljaju respiratornu depresiju, čak ni nakon prolongirane primene. Međutim, budući da mnogi faktori mogu uticati na postoperativni oporavak, važno je obezbediti da se kod pacijenta postigne potpuna stabilizacija stanja svesti i adekvatno spontano disanje, pre otpusta sa odeljenja za oporavak.

### Kardiovaskularna dejstva

Rizik od pojave kardiovaskularnih dejstava kao što su hipotenzija i bradikardija, koji u retkim slučajevima mogu dovesti do asistole/prestanka rada srca (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i

---

druge vrste interakcija i Neželjena dejstva), može se smanjiti sniženjem brzine infuzije leka Ultiva ili smanjenjem doze istovremeno primenjenih anestetika ili odgovarajućom primenom intravenskih tečnosti, vazopresornih ili antiholinergičkih lekova.

Pacijenti koji su slabi, sa hipovolemijom, hipotenzijom ili stariji mogu biti osetljiviji na kardiovaskularna dejstva remifentanila.

#### Nenamerna primena leka

U praznom prostoru i.v. linije i/ili kanile može se zadržati količina leka Ultiva dovoljna da izazove respiratornu depresiju, apneju i/ili rigidnost mišića, ukoliko kroz liniju prođe i.v. tečnost ili drugi lek. Navedena pojava se može izbeći primenom leka Ultiva putem i.v. linije sa brzim protokom ili putem zasebne i.v. linije, koja se uklanja nakon prekida primene leka Ultiva.

#### Novorođenčad/odojčad

Dostupni podaci o primeni leka kod novorođenčadi/odojčadi mladih od godinu dana života su ograničeni. (videti odeljak Doziranje i način primene ‘*Novorođenčad/odojčad (mlađa od godinu dana života)*’ i odeljak Farmakodinamski podaci)

#### Zloupotreba leka

Kao i kod primene drugih opioida, upotreba remifentanila može izazvati zavisnost.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Plazmatska holinesteraza ne metaboliše remifentanil, pa se stoga ne očekuju interakcije sa lekovima koje ovaj enzim metaboliše.

Kao i kod drugih opioida, primenom remifentanila bilo putem manuelno kontrolisane infuzije ili putem TCI, smanjuje se doza inhalacionih i i.v. anestetika, kao i benzodiazepina potrebnih za anesteziju (videti odeljak Doziranje i način primene). Ukoliko se doze istovremeno primenjenih depresora CNS-a ne smanje, kod pacijenata se može javiti povećana učestalost neželjenih dejstava povezanih sa primenom navedenih lekova.

Kardiovaskularna dejstva leka Ultiva (hipotenzija i bradikardija – videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva) mogu biti pogoršana kod pacijenata koji istovremeno primaju kardiodepresorne lekove, kao što su beta-blokatori i blokatori kalcijumskih kanala.

### **Primena u periodu trudnoće i dojenja**

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod žena u drugom stanju. Lek Ultiva treba primeniti u toku trudnoće samo ukoliko potencijalna korist od primene leka prevazilazi potencijalni rizik primene po fetus.

Nije poznato da li se remifentanil izlučuje u humano mleko. Međutim, pošto se analozi fentanila izlučuju u humano mleko, a materije koje potiču od remifentanila su pronađene u mleku pacova nakon primene doze remifentanila, majke koje doje treba posavetovati da prekinu dojenje tokom 24 časa nakon primene remifentanila.

#### Porodaj

Nema dovoljno podataka kako bi se preporučila primena remifentanila tokom porođaja ili Carskog reza. Poznato je da remifentanil prolazi placentalnu barijeru i da analozi fentanila mogu uzrokovati respiratornu depresiju kod deteta.

### Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nakon anestezije remifentanilom, pacijent ne bi smeo da vozi ili rukuje mašinama. Lekar treba da odluči kada pacijent može ponovo da obavlja navedene aktivnosti. Savetuje se da pacijent ima pratnju pri povratku kući i da izbegava upotrebu alkoholnih pića.

### Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva povezana sa primenom remifentanila su direktna posledica agonističkog dejstva na  $\mu$ -opioidne receptore. Navedeni neželjeni događaji povlače se nekoliko minuta nakon prekida primene leka ili smanjenja brzine primene. Navedena neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti kao veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nije poznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

<b><u>Imunološki poremećaji</u></b>	
Retka:	Alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, su zabeležene kod pacijenata kod kojih se primenjivao remifentanil istovremeno sa jednim ili više anestetičkih sredstava.
<b><u>Psihijatrijski poremećaji</u></b>	
Nije poznato	Zavisnost od leka
<b><u>Poremećaji nervnog sistema</u></b>	
Veoma česta:	Rigidnost skeletnih mišića
Retka:	Sedacija (tokom oporavka od opšte anestezije)
Nije poznato:	Konvulzije
<b><u>Kardiološki poremećaji</u></b>	
Česta:	Bradikardija
Retka:	Asistola/prestanak rada srca, kojima obično prethodi bradikardija, zabeleženi su kod pacijenata koji su primali remifentanil istovremeno sa drugim anestetičkim sredstvima.
Nije poznato:	Atrioventrikularni blok
<b><u>Vaskularni poremećaji</u></b>	
Veoma česta:	Hipotenzija
Česta:	Postoperativna hipertenzija
<b><u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u></b>	
Česta:	Akutna respiratorna depresija, apnea

Povremena:	Hipoksija
<b><u>Gastrointestinalni poremećaji</u></b>	
Veoma česta:	Mučnina, povraćanje
Povremena:	Konstipacija
<b><u>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</u></b>	
Česta:	Pruritus
<b><u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u></b>	
Česta:	Postoperativna drhtavica
Povremena:	Postoperativni bolovi
Nije poznato:	Tolerancija na lek

#### Prekid lečenja

Prateći simptomi prestanka primene remifentanila koji uključuju tahikardiju, hipertenziju i nemir prijavljivani su retko, nakon naglog prekida, a naročito nakon produžene primene remifentanila, u trajanju duže od 3 dana (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **Inkompatibilnost**

Lek Ultiva treba mešati samo sa preporučenim infuzionim rastvorima (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka).

Lek Ultiva ne treba mešati sa Ringer-laktat rastvorom za injekcije ili rastvorom Ringer-laktata i 5% glukoze za injekcije.

Lek Ultiva ne treba mešati sa propofolom u istoj mešavini rastvora za intravensku primenu.

---

Ne preporučuje se primena leka Ultiva preko iste intravenske linije sa krvlju/serumom/plazmom jer nespecifična esteraza u produktima krvi može dovesti do hidrolize remifentanila do njegovih neaktivnih metabolita.

Lek Ultiva pre primene ne treba mešati sa drugim terapijskim sredstvima.

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka: Bočica od 2 mg – dve godine.

Rok upotrebe nakon rastvaranja: iskoristiti odmah.

Rekonstituisani rastvor:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora tokom 24 sata na temperaturi do 25°C. Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora odgovornost su medicinskog osoblja koje primenjuje lek, i rekonstituisani rastvor ne treba čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ukoliko je rekonstitucija obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Razblaženi rastvor:

Nakon rekonstitucije praška, rastvor treba dalje razblažiti jednom od niže navedenih i.v. tečnosti (odjeljak 6.6) i tako razblažen rastvor treba upotrebiti odmah. Svaki neupotrebljeni razblaženi rastvor treba odbaciti.

### **Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25° C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja videti odeljak Rok upotrebe.

### **Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Lek Ultiva, 2 mg liofiliziranog praška, se nalazi u staklenoj bočici zapremine 5mL, od bezbojnog stakla tipa I u skladu sa Ph. Eur., sa bromobutilskim gumenim čepom i aluminijumskom kapicom.

U složivoj kartonskoj kutiji se nalazi 5 bočica i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Lek Ultiva treba pripremiti za intravensku primenu dodavanjem, 2mL rastvarača kako bi se dobio rekonstituisani rastvor koncentracije od 1 mg/mL remifentanila. Rekonstituisani rastvor je bistar, bezbojan i praktično bez vidljivih čestica. Nakon rekonstitucije, potrebno je vizuelno ispitati proizvod (u slučaju da to dozvoljava pakovanje) na prisustvo čestica, diskoloraciju ili eventualno oštećenje pakovanja. Odbaciti svaki rastvor kod koga se mogu primetiti navedeni defekti. Rekonstituisani proizvod je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Sve neiskorišćene proizvode ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

Lek Ultiva ne treba primenjivati putem manuelno kontrolisane infuzije pre dodatnog razblaženja do koncentracija od 20 do 250 mikrograma (preporučuje se primena rastvora od 50 mikrograma/mL kod odraslih, a 20 do 25 mikrograma/mL kod pedijatrijskih pacijenata starosti godinu dana života i više).

Lek Ultiva ne treba primeniti putem TCI pre dodatnog razblaženja (preporučuje se primena rastvora koncentracije od 20 do 50 mikrograma/mL putem TCI).

Koncentracija rastvora zavisi od tehničkih mogućnosti uređaja za primenu infuzije i očekivanih potreba pacijenta.

Za rekonstituciju i razblaživanje treba koristiti jednu od niže navedenih i.v. tečnosti:

Voda za injekcije

5% rastvor glukoze za injekcije

Rastvor 5% glukoze i 0.9% natrijum-hlorida za injekcije

0.9% rastvor natrijum-hlorida za injekcije

0.45% rastvor natrijum-hlorida za injekcije

Nakon razblaživanja, vizuelno ispitati da li je proizvod bistar, bezbojan, praktično bez čestica i da li je pakovanje neoštećeno. Odbaciti svaki rastvor na kome se mogu uočiti navedeni defekti.

Utvrđeno je da je primena leka Ultiva kompatibilna sa dole navedenim tečnostima za intravensku primenu, kada se primenjuje putem zajedničke i.v. linije sa brzim protokom:

Laktatni Ringer rastvor za injekcije

Laktatni Ringer rastvor za injekcije i 5% rastvor glukoze za injekcije

Kada se primenjuje putem zajedničke i.v. linije sa brzim protokom, pokazalo se da je primena leka Ultiva kompatibilna sa propofolom.

Gore navedeni rastvori se ne mešaju u istom kontejneru sa lekom Ultiva pre primene, već se primenjuju u istu vensku liniju.

Tabele 6-11 daju smernice za brzinu primene infuzije leka Ultiva putem manuelno kontrolisane infuzije:

Tabela 6. Brzina primene infuzije leka Ultiva (mL/kg/h)

Brzina davanja leka (mikrograma/kg/min)	Brzina primene infuzije (mL/kg/h) za koncentracije rastvora od			
	20 mikrograma/ mL 1 mg/50 mL	25 mikrograma/ mL 1 mg/40 mL	50 mikrograma/ mL 1 mg/20 mL	250 mikrograma/ mL 10 mg/40 mL
0.0125	0.038	0.03	0.015	Ne preporučuje se

0.025	0.075	0.06	0.03	Ne preporučuje se
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

Tabela 7. Brzina primene infuzije leka Ultiva (mL/h) za rastvor od 20 mikrograma/mL

Brzina infuzije (mikrograma/kg/min)	Težina pacijenta (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.188	0.375	0.75	1.125	1.5	1.875	2.25
0.025	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	3.75	4.5
0.05	0.75	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.125	2.25	4.5	6.75	9.0	11.25	13.5
0.1	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0
0.15	2.25	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
0.2	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
0.25	3.75	7.5	15.0	22.5	30.0	37.5	45.0
0.3	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	45.0	54.0
0.35	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0	52.5	63.0
0.4	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0



Tabela 8. Brzina primene infuzije leka Ultiva (mL/h) za rastvor od 25 mikrograma/mL

Brzina infuzije (mikrograma/kg/min)	Težina pacijenta (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

Tabela 9. Brzina primene infuzije leka Ultiva (mL/h) za rastvor od 50 mikrograma/mL

Brzina infuzije ( $\mu$ g/kg/min)	Težina pacijenta (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0
2.0	72.0	96.0	120.0	144.0	168.0	192.0	216.0	240.0

Tabela 10. Brzina primene infuzije leka Ultiva (mL/h) za rastvor od 250 mikrograma/mL

Brzina infuzije (mikrograma/kg/min)	Težina pacijenta (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

Tabela 11 pruža informacije o ekvivalentnim koncentracijama remifentanila u krvi pri primeni putem TCI za različite brzine manuelno kontrolisane infuzije u stanju dinamičke ravnoteže:

Tabela 11. Koncentracije remifentanila u krvi (nanograma/mL) procenjene korišćenjem Minto (1997) farmakokinetičkog modela kod pacijenta muškog pola starosti 40 godina, telesne mase 70 kg, visine 170 cm za različite brzine manuelno kontrolisane infuzije u stanju dinamičke ravnoteže.

Brzina primene infuzije leka Ultiva (mikrograma/kg/min)	Koncentracija remifentanila u krvi (nanograma/mL)
0.05	1.3
0.10	2.6
0.25	6.3
0.40	10.4
0.50	12.6
1.0	25.2
2.0	50.5

