

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

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

remifentanil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 mg remifentanila (u obliku remifentanil-hidrohlorida).

Nakon rekonstitucije, dobija se rastvor koncentracije 1 mg/mL, ukoliko se pripremi u skladu sa preporukama (videti odeljak 6.6).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju.  
Sterilan, beo do skoro beo, liofilizirani prašak, bez pirogena i konzervansa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Ultiva je indikovao kao analgetik 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.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lek Ultiva se primenjuje isključivo u uslovima potpune opremljenosti za praćenje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i to od strane osoblja posebno obučenog 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 njoj blizini i potpuno ispunjena infuzionim rastvorom kako bi se izbegao potencijalni prazan prostor (videti odeljak 6.6).

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 4.4).

Lek Ultiva je namenjen isključivo za intravensku primenu i ne sme se primenjivati epiduralnom ili intratekalnom injekcijom (videti odeljak 4.3).

### Razblaživanje

Nakon rekonstitucije, lek Ultiva se može dalje razblažiti. Za uputstva o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

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 starije od godinu dana).

Za primenu putem TCI, preporučeno razblaženje leka Ultiva je od 20 do 50 mikrograma/mL.

### Opšta anestezija

Primena leka Ultiva mora biti individualno prilagođena na osnovu odgovora pacijenta.

### Odrasli

#### Primena putem manuelno kontrolisane infuzije

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

Tabela 1 Smernice za doziranje kod odraslih

INDIKACIJA	BOLUS INJEKCIJA (mikrograma/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA (mikrograma/kg/min)	
		Početna brzina	Raspon
Uvođenje u anesteziju	1 (primene tokom 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

\* Minimalna alveolarna koncentracija

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

Pri preporučenim prethodno navedenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količina hipnotika potrebnog za održavanje anestezije. Stoga se preporučuje primena izoflurana i propofola prema prethodno navedenoj šemi, kako bi se izbeglo pojačanje hemodinamskih efekata kao što su hipotenzija i bradikardija (videti odeljak „Istovremena primena sa drugim lekovima“).

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi 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 hipnotika, 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 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 te povećana za 25% do 100%; odnosno smanjenja za 25% do 50%, svakih 2 do 5 minuta, kako bi se održao željeni nivo  $\mu$ -opioidnog odgovora. U slučaju plitke anestezije dodatna spora bolus injekcija može se primeniti svakih 2 do 5 minuta.

Anestezija kod anesteziranih pacijenata sa spontanom disanjem i osiguranim disajnim putem (npr. anestezija uz laringealnu masku): Kod anesteziranih pacijenata sa spontanom 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 4.5).

Kod istovremene primene sa remifentaniolom, doze sledećih lekova koji se koriste u anesteziji smanjene su do 75%: izoflurana, tiopentona, propofola i temazepam.

Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon hirurškog zahvata: 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 dejstvom 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 postoperativnog perioda, dok analgetici sa produženim dejstvom 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 praćenje 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 postoperativnog 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 hipnotikom (videti Tabelu 1 u ovom odeljku, *Opšta anestezija*). Kada se lek Ultiva primenjuje istovremeno sa navedenim lekovima, adekvatna analgezija za uvođenje u anesteziju i operaciju se obično može postići pomoću ciljanih koncentracija remifentanila u krvi u opsegu od 3 do 8 nanograma/mL. Dozu leka Ultiva treba titrirati prema individualnom odgovoru pacijenta. Za posebno stimulativne operacije, mogu biti potrebne ciljane koncentracije leka u krvi do 15 nanograma/mL.

Pri prethodno navedenim preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količina hipnotika potrebnog 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 6.6, Tabelu 11.

Ne preporučuje se primena leka Ultiva pomoću TCI kod anestezije sa spontanom disanjem, s obzirom na to 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.

*Pedijatrijska populacija (uzrasta od 1 do 12 godina)*

Lek Ultiva ne treba da se primenjuje istovremeno sa intravenskim anestetikima za uvođenje u anesteziju, jer nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Lek Ultiva ne treba da se primenjuje putem TCI kod pedijatrijskih pacijenata jer nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti. Za održavanje anestezije preporučuje se primena sledećih doza leka Ultiva:

*Tabela 2 Smernice za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do 12 godina)*

*ISTOVREMENO PRIMENJEN ANESTETIK	BOLUS INJEKCIJA (mikrograma/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA (mikrograma /kg/min)	
		Početna brzina	Uobičajene infuzione brzine za održavanje
Halotan (početna doza 0,3 MAC <sup>**</sup> )	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

\*\* Minimalna alveolarna koncentracija

Kada se lek Ultiva primenjuje putem bolus injekcije, lek ne treba primenjivati u periodu kraćem od 30 sekundi. Hirurška intervencija sme da počne tek nakon najmanje 5 minuta od početka infuzije leka Ultiva, ukoliko istovremeno nije primenjena bolus doza. Pri primeni isključivo azotsuboksida (70%) sa lekom Ultiva, uobičajene brzine infuzije potrebne za održavanje anestezije trebalo bi da budu u opsegu između 0,4 i 3 mikrograma/kg/min. Iako nisu rađena posebna ispitivanja, podaci o primeni kod odraslih osoba ukazuju na to da je 0,4 mikrograma/kg/min odgovarajuća početna brzina infuzije. Neophodno je pažljivo pratiti pedijatrijske pacijente i prilagoditi dozu dubini analgezije koju zahteva određeni operativni zahvat.

Istovremena primena sa drugim lekovima: Primena remifentanila u prethodno navedenim dozama značajno smanjuje količinu hipnotika koja je potrebna 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 remifentanimom, izuzev onih navedenih u tabeli (videti odeljak *Odrasli – Istovremena primena sa drugim lekovima*).

#### 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 da se primene analgetici pre prekida primene leka Ultiva. Mora da se ostavi 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 4.4).

#### *Novorođenčad/odojčad (uzrasta do 1 godine)*

Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o primeni remifentanila kod novorođenčadi i odojčadi (mlađih od godinu dana života; videti odeljak 5.1). 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 5.2). Međutim, zbog nedovoljno kliničkih podataka, lek Ultiva ne treba da se primenjuje kod dece uzrasta do navršenih godinu dana života.

Primena za totalnu intravensku anesteziju (TIVA): Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o primeni remifentanila za TIVA kod odojčadi (videti odeljak 5.1). Međutim nema dovoljno dostupnih podataka da bi se mogle dati 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 (mikrograma /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 da se primeni pri početnoj brzine infuzije od 1 mikrograma/kg/min. Ne preporučuje se primena bolus injekcije leka Ultiva tokom uvođenja kardiohirurških pacijenata u anesteziju. Endotrahealna intubacija bi trebalo da se sprovedi tek nakon najmanje 5 minuta od početka infuzije.

Period održavanja anestezije: Nakon endotrahealne intubacije, potrebno je prilagoditi brzinu infuzije leka Ultiva potrebama pacijenta. Dodatne spore bolus doze mogu da se primene ukoliko je potrebno. Pacijenti sa kardiološkim oboljenjem koji su pod visokim rizikom, kao što su pacijenti sa slabom ventrikularnom funkcijom ili pacijenti koji se podvrgavaju operaciji srčanih zalistaka, treba da se primeni maksimalna bolus dozu od 0,5 mikrograma/kg. Navedene preporuke za doziranje važe i za hipotermički kardiopulmonarni bajpas (videti odeljak 5.2, *Anestezija pri kardiohirurškim zahvatima*).

Istovremena primena sa drugim lekovima: Primena remifentanila u prethodno navedenim dozama, značajno smanjuje količinu hipnotika koji je potreban za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba primeniti u skladu sa prethodno 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 remifentanimom, 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 na 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 na 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. Pre prekida primene leka Ultiva, potrebno je da se primene drugi analgetici i sedativi dovoljno vremena unapred kako bi se omogućilo da ovi lekovi ostvare svoj terapijski efekat. Stoga se preporučuje da izbor leka (jednog ili više), primenjene doze i vreme primene leka budu isplanirani pre isključivanja 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 4.8). Kako bi se smanjio rizik od nastanka navedenih događaja, neophodno je primeniti odgovarajuću alternativnu analgeziju (kako je prethodno navedeno), pre prekida primene infuzije leka Ultiva. Brzina infuzije treba da se smanjuje za po 25% u intervalima od najmanje 10 minuta, sve do prestanka primene infuzije.

Prilikom odvajanja pacijenta od respiratora, infuzija leka Ultiva ne sme da se pojačava, već samo postepeno smanjuje, uz dodatnu primenu drugih analgetika, po potrebi. Hemodinamske promene kao što su hipertenzija i tahikardija treba lečiti drugim odgovarajućim lekovima.

Neophodno je pažljivo pratiti stanje pacijenta kada se primenjuju drugi opioidni lekovi u okviru terapijske šeme tokom prelaska na primenu alternativne analgezije. Pri primeni navedenih lekova, 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 da se lek Ultiva primeni 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 gornjim ciljnim koncentracijama 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 i do 20 nanograma/mL. Primenom remifentanila u prethodno preporučenim dozama, značajno se smanjuje količina hipnotika potrebnog za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba da se primene u skladu sa prethodno 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 6.6.

Smernice za prekid/nastavak primene leka u periodu neposredno nakon operacije: Na kraju operacije, kod prestanka primene TCI infuzije, odnosno smanjenja ciljne koncentracije, očekuje se povratak spontanog disanja pri izračunatoj koncentraciji remifentanila u rasponu 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 (uzrasta od 1 do 12)*

Nema dovoljno podataka o primeni leka u populaciji pedijatrijskih pacijenata kako bi se dala preporuka u vezi sa doziranjem pri kardiohirurškim zahvatima.

## Primena u jedinici intenzivne nege

### *Odrasli*

Lek Ultiva može da se koristi za postizanje analgezije kod pacijenata u jedinici intenzivne nege koji su na respiratoru. Prema potrebi primeniti i odgovarajuće sedative.

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 5.2). Stoga se ne preporučuje primena leka Ultiva 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). Brzinu infuzije 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 brzina infuzije od 0,2 mikrograma/kg/min (12 mikrograma/kg/h), a potrebna je sedacija, preporučuje se započinjanje primene odgovarajuće sedativne terapije (videti tekst u nastavku). 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 kod pacijenta:

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

KONTINUIRANA INFUZIJA mikrograma /kg/min (mikrograma/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.

Primena leka Ultiva smanjuje potrebnu dozu 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*

Sedativi	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 pripremati kao jednu smešu u istoj infuzionoj kesi.

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 sukcijska, 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 brzine infuzije mogu se sprovoditi svakih 2 do 5 minuta sa povećanjem u rasponu od 25% do 50%, ukoliko se javi ili se očekuje potreba za dodatnom analgezijom. Tokom stimulativnih procedura radi ostvarivanja dodatne anestezije primenjivana 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 hiperalgezije. Stoga, pre prekida primene leka Ultiva, pacijentu se moraju primeniti alternativni analgetici i sedativi kako bi se predupredio nastanak hiperalgezije 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 da se prilagode individualnim potrebama pacijenta dok se infuzija leka Ultiva smanjuje. Preporučuje se da izbor leka (jednog ili više), primenjene doze i vremena primene leka budu isplanirani pre prestanka primene infuzije leka Ultiva.

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

Smernice za ekstubaciju i prekid primene leka Ultiva: Kako bi se obezbedio lak oporavak nakon terapijskog režima zasnovanog na primeni leka Ultiva, preporučuje se da se brzina infuzije leka Ultiva postepeno titrira do nivoa do 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, brzina infuzije leka Ultiva se ne sme povećavati, 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 neplanirana primena leka.

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

#### *Pacijenti pedijatrijske intenzivne nege*

Nema dostupnih podataka o primeni leka kod pedijatrijskih pacijenata.

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

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i one koji koriste terapiju zamene bubrežne funkcije, nisu potrebna posebna prilagođavanja preporučenih doza. Međutim, klirens metabolita karboksilne kiseline je smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

#### 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 ciljna 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 (eng. *lean body mass*, LBM) koje se primenjuje u Minto modelu, verovatno je da će LBM biti potcenjena kod pacijenata ženskog pola sa indeksom telesne mase (eng. *body mass index*, 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 4.4). 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 leka Ultiva 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).

### 4.3. Kontraindikacije

S obzirom na to da je glicin prisutan u sastavu leka Ultiva, kontraindikovana je epiduralna i intratekalna primena leka Ultiva (videti odeljak 5.3).

Primena leka Ultiva je kontraindikovana kod pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu, na druge analoge fentanila ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

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

### 4.4. 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.

Kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na opioide različite klase može se razviti reakcija preosetljivosti nakon primene leka Ultiva. Potreban je oprez pri primeni leka Ultiva kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.3).

#### 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 dejstvom odnosno odloženim početkom dejstva ostvarili svoj terapijski efekat. Izbor leka (jednog ili više), 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.

#### Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili srodni lekova

Istovremena upotreba leka Ultiva i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi može izazvati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog ovog rizika, istovremeno propisivanje leka Ultiva sa navedenim sedativnim lekovima treba da je ograničeno samo za pacijente kod kojih alternativne opcije lečenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istovremenom propisivanju leka Ultiva sa sedativnim lekovima, treba koristiti najnižu efektivnu dozu, a trajanje terapije treba da bude najkraće moguće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, preporučuje se informisanje pacijenata i njihovih negovatelja sa ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

#### 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 da traje duže 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 analgetika 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 antagonist opioida, mada njihova primena može poništiti ili oslabiti analgetsko dejstvo 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 brzine infuzije 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 asistolije/prestanka rada srca (videti odeljak 4.5 i 4.8), 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 do godinu dana života su ograničeni (videti odeljak 4.2 *Novorođenčad/odojčad (uzrasta do 1 godine)* i odeljak 5.1).

#### Zloupotreba leka

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

#### **4.5. 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 4.2.). Ukoliko se doze istovremeno primenjenih depresora CNS-a ne smanje, kod pacijenata se može javiti povećana učestalost neželjenih dejstava povezanih sa primenom navedenih lekova.

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi: zbog dodatnog depresivnog efekta na CNS, istovremena upotreba opioida sa sedativnim lekovima, kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi, povećava rizik od pojave sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Doza i trajanje istovremene upotrebe treba da budu ograničeni (videti odeljak 4.4.).

Kardiovaskularna dejstva leka Ultiva (hipotenzija i bradikardija – videti odeljke 4.4 i 4.8) mogu biti pogoršana kod pacijenata koji istovremeno primaju kardiodepresorne lekove, kao što su beta-blokatori i blokatori kalcijumskih kanala.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

Nije poznato da li se remifentanil izlučuje u humano mleko. Međutim, pošto se analozi fentanila izlučuju u humano mleko, a remifentanilu srodne supstance 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.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nakon anestezije remifentanilom, pacijent ne sme 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.

#### **4.8. 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 nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b><u>Poremećaji imunskog sistema</u></b>	
retka:	alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, su zabeležene kod pacijenata kod kojih se primenjivao remifentanil istovremeno sa jednim ili više anestetika.
<b><u>Psihijatrijski poremećaji</u></b>	
nepoznata:	zavisnost od leka
<b><u>Poremećaji nervnog sistema</u></b>	
veoma česta:	rigidnost skeletnih mišića
retka:	sedacija (tokom oporavka od opšte anestezije)
nepoznata:	konvulzije
<b><u>Kardiološki poremećaji</u></b>	
česta:	bradikardija
retka:	asistolija/prestanak rada srca, kojima obično prethodi bradikardija, zabeleženi su kod pacijenata koji su primali remifentanil istovremeno sa drugim anestheticima.
nepoznata:	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, apneja
povremena:	hipoksija
<b><u>Gastrointestinalni poremećaji</u></b>	
veoma česta:	mučnina, povraćanje
povremena:	konstipacija
<b><u>Poremećaji 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
nepoznata:	tolerancija na lek

### Prekid lečenja

Prateći simptomi obustave 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 4.4).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

faks: +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)

#### 4.9. Predoziranje

Kao i kod svih snažnih opioidnih analgetika, predoziranje se manifestuje pojačanim farmakološki predvidivim dejstvima remifentanila. Zbog veoma kratkog trajanja dejstva leka Ultiva, mogućnost pojave štetnih dejstava, nastalih kao posledica predoziranja, ograničena je na kratak period neposredno nakon primene leka. Odgovor na prekid primene leka je brz, uz stabilizaciju stanja u toku 10 minuta.

U slučaju predoziranja ili sumnje na predoziranje, potrebno je preduzeti sledeće korake: prekinuti primenu leka Ultiva, održati prohodne disajne puteve, započeti asistiranu ili kontrolisanu ventilaciju kiseonikom i održati adekvatnu kardiovaskularnu funkciju. Ukoliko je respiratorna depresija praćena rigidnošću mišića, može biti potrebna primena neuromuskularnog blokatora, kako bi se olakšala asistirana ili kontrolisana ventilacija. Mogu se primeniti intravenske tečnosti i vazopresori u cilju sprečavanja hipotenzije, kao i druge suportivne mere.

Intravenski primenjeni opioidni antagonisti, kao što je nalokson, mogu se upotrebiti kao specifični antidot u cilju lečenja ozbiljne respiratorne depresije i rigidnosti mišića. Malo je verovatno da će trajanje respiratorne depresije nakon predoziranja lekom Ultiva premašiti trajanje dejstva opioidnih antagonista.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Anestetici; Opioidni anestetici  
**ATC šifra:** N01AH06

#### Mehanizam dejstva

Remifentanil je selektivni agonist  $\mu$ -opioidnih receptora sa brzim nastankom i veoma kratkim trajanjem dejstva. Antagonisti narkotika, kao što je nalokson, antagonizuju  $\mu$ -opioidno dejstvo remifentanila.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Histaminski testovi kod pacijenata i zdravih ispitanika pokazali su da nakon primene remifentanila u bolus dozama do 30 mikrograma/kg ne dolazi do podizanja nivoa histamina.

#### Novorođenčad/odojčad (uzrasta do 1 godine)

U randomizovanoj (odnos 2:1, remifentanil:halotan), otvorenoj, multicentričnoj studiji sa paralelnim grupama sprovedenoj kod 60 odojčadi i novorođenčadi  $\leq 8$  nedelja starosti (srednja vrednost 5,5 nedelja), koja su pripadala grupi I ili II prema ASA klasifikaciji, i koja su bila podvrgnuta piloromiotomiji, poređena je efikasnost i bezbednost remifentanila (primenjenog u vidu 0,4 mikrograma/kg/min inicijalne kontinuirane infuzije uz dodatne doze ili promenu brzine infuzije prema potrebi) i halotana (primenjenog kao 0,4%, sa dodatnim povećanjem prema potrebi). Održavanje anestezije postignuto je dodatnom primenom 70% azotnog suboksida sa 30% kiseonika. Vreme oporavka je bilo bolje u remifentanil grupi u odnosu na halotan grupu (nije značajno).

Primena za totalnu intravensku anesteziju (TIVA) – deca uzrasta od 6 meseci do 16. godine života.

TIVA uz primenu remifentanila u pedijatrijskoj hirurgiji poređena je sa inhalacionom anestezijom u tri randomizovana ispitivanja otvorenog dizajna. Rezultati su sažeti u tabeli u nastavku.

Hirurški zahvat	Uzrast (god.), (broj)	Uslovi ispitivanja (održavanje)	Ekstubacija (min) (srednja vrednost (SD))
Hirurgija donjeg abdomena/urološka hirurgija	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 - 1,0 mikrograma/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalaciona anestezija: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) i remifentanil (0,125 - 1,0 mikrograma/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ORL hirurgija	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 mikrograma/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalaciona anestezija: desfluran (1,3 MAC) i mešavina N <sub>2</sub> O	9,4 (2,9) Nije značajno
Opšta ili ORL hirurgija	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 mikrograma/kg/min) + propofol (100 - 200 mikrograma/kg/min)	Uporediva vremena ekstubacije (na osnovu ograničenih podataka)
		Inhalaciona anestezija: sevofluran (1 – 1,5 MAC) + i mešavina N <sub>2</sub> O	

U ispitivanju sprovedenom u oblasti hirurgije donjeg abdomena/urološke hirurgije u kojoj je poređen remifentanil/propofol sa remifentanilom/sevofluranom, hipotenzija se javljala značajno češće kod remifentanila/sevoflurana dok se bradikardija javljala značajno više kod remifentanila/propofola. U studiji sprovedenoj u oblasti ORL hirurgije u kojoj je poređen remifentanil/propofol sa desfluranom/azotnim oksidom, značajno veća srčana frekvencija je uočena kod ispitanika koji su primali desfluran/azotni oksid u poređenju sa ispitanicima koji su primali remifentanil/propofol i sa osnovnim vrednostima.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Eliminacija

Nakon primene remifentanila u preporučenim dozama, efektivno poluvreme eliminacije leka iznosi 3 do 10 minuta. Prosečni klirens remifentanila kod zdravih mladih odraslih osoba je 40 mL/min/kg, centralni volumen distribucije je 100 mL/kg, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 350 mL/kg.

### Resorpcija

Kroz ceo opseg preporučenog doziranja koncentracije remifentanila u krvi proporcionalne su primenjenoj dozi. Za svako povećanje brzine infuzije od 0,1 mikrograma/kg/min, koncentracija remifentanila će se uvećati za 2,5 nanograma/mL. Približno 70% remifentanila vezano je za proteine plazme.



### Biotransformacija

Remifentanil je opioid koji metaboliše esteraza i koji je podložan metabolizmu od strane nespecifičnih esteraza krvi i tkiva. Kao produkti metabolizma remifentanila nastaju metaboliti karboksilne kiseline, čija jačina u organizmu pasa ima 1/4600 deo jačine remifentanila. Studije na ljudima ukazuju da je celokupna farmakološka aktivnost povezana sa matičnim jedinjenjem. Stoga, aktivnost navedenog metabolita nema kliničkih posledica. Poluvreme eliminacije metabolita kod zdravih odraslih osoba je 2 sata. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, vreme potrebno za eliminaciju 95% primarnog metabolita remifentanila preko bubrega iznosi približno 7 do 10 sati. Remifentanil nije supstrat za plazma holinesterazu.

### Prenos leka putem placente i majčinog mleka

Studije prenosa leka putem placente na pacovima i zečevima pokazale su da su mladunci tokom rasta i razvoja izloženi dejstvu remifentanila i/ili njegovih metabolita. Kod pacova, supstance srodne remifentanilu izlučuju se u mleko tokom laktacije. U kliničkom ispitivanju kod ljudi, koncentracija remifentanila u fetalnoj krvi iznosila je približno 50% koncentracije u krvi majke. Kod fetusa je arterio–venski odnos koncentracija remifentanila iznosio približno 30%, što ukazuje na metabolizam remifentanila kod novorođenčeta.

### Anestezija pri kardiohirurškim zahvatima

Klirens remifentanila se smanjuje za približno 20% tokom hipotermijskog (28°C) kardiopulmonarnog bajpasa. Sniženje telesne temperature smanjuje klirens za 3% po svakom stepenu Celzijusove skale.

### Oštećenje funkcije bubrega

Status bubrežne funkcije ne utiče na brz oporavak od sedacije i analgezije koje su posledica dejstva remifentanila.

Farmakokinetika remifentanila se ne menja značajno kod pacijenata sa različitim stepenom bubrežnog oštećenja, čak ni nakon primene leka u trajanju do 3 dana u uslovima intenzivne nege.

Klirens metabolita karboksilne kiseline je smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata na intenzivnoj nezi sa umerenim/ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, koncentracija metabolita karboksilne kiseline može 250 puta premašiti koncentraciju remifentanila u stanju dinamičke ravnoteže, kod pojedinih pacijenata. Dostupni klinički podaci ukazuju da kod navedenih pacijenata akumulacija metabolita ne dovodi do klinički značajnih  $\mu$ -opioidnih dejstava, čak ni nakon primene infuzija remifentanila u trajanju do 3 dana. Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene i farmakokinetičkom profilu metabolita nakon primene infuzije leka Ultiva tokom perioda dužeg od 3 dana.

Nema dokaza da se remifentanil odstranjuje tokom terapije zamene bubrežne funkcije.

Tokom hemodijalize odstranjuje se najmanje 30% metabolita karboksilne kiseline.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetika remifentanila se ne menja kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre koji čekaju na transplantaciju jetre, niti tokom anhepatične faze transplantacije jetre. Pacijenti sa ozbiljnim oštećenjem jetre mogu biti nešto osetljiviji na depresivni efekat remifentanila na respiratorni sistem. Ovi pacijenti treba da se pažljivo prate, a doza remifentanila treba da se prilagodi individualnim potrebama pacijenata.

### Pedijatrijski pacijenti

Prosečan klirens i volumen distribucije remifentanila u stanju dinamičke ravnoteže su povišeni kod mlađe dece i opadaju sa uzrastom do vrednosti koje se javljaju kod zdravih mladih odraslih osoba do 17. godine života. Poluvreme eliminacije remifentanila kod novorođenčadi ne razlikuje se značajno od vrednosti kod zdravih mladih odraslih osoba. Promene u analgetičkom dejstvu remifentanila nakon

promena brzina infuzije bi trebalo da budu brze i slične promenama koje se javljaju kod zdravih mladih odraslih osoba. Farmakokinetika metabolita karboksilne kiseline kod pedijatrijskih pacijenata od 2. do 17. godine života, slična je onoj koja se javlja kod odraslih, uz uračunate korekcije usled razlika u telesnoj masi.

#### Starije osobe

Klirens remifentanila je neznatno smanjen kod starijih pacijenata (> 65 godina života) u poređenju sa mladim pacijentima. Farmakodinamska aktivnost remifentanila povećava se sa godinama starosti. Kod starijih pacijenata je EC<sub>50</sub> remifentanila koja izaziva stvaranje delta talasa na elektroencefalogramu (EEG) za 50% niža nego kod mladih pacijenata. Stoga kod starijih pacijenata početnu dozu remifentanila treba smanjiti za 50% i potom je pažljivo prilagođavati individualnim potrebama pacijenta.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U Purkinjeovim vlaknima izolovanim kod psa, remifentanil, kao i neki drugi analozi fentanila, dovodi do produženja trajanja akcionog potencijala (*action potential duration*, APD). Pri koncentraciji od 0,1 mikromola (38 nanograma/mL) nije bilo dejstava. Dejstva su uočena pri koncentraciji od 1 mikromola (377 nanograma/mL), a bila su statistički značajna pri koncentraciji od 10 mikromola (3770 nanograma/mL). Navedene koncentracije su 12, odnosno 119 puta, više od najviše moguće koncentracije slobodnog remifentanila (ili 3, odnosno 36 puta više, od najviše moguće koncentracije ukupnog remifentanila u krvi) nakon primene maksimalne preporučene terapijske doze.

#### Akutna toksičnost

Očekivani znaci intoksikacije  $\mu$ -opioidima primećeni su kod miševa, pacova i pasa koji nisu bili na respiratoru, nakon primene velike pojedinačne intravenske bolus doze remifentanila. U navedenim studijama, najosetljivija vrsta, mužjak pacova, preživeo je nakon primene doze od 5 mg/kg. Mikrohemoragije u mozgu prouzrokovane hipoksijom koje su primećene kod pasa, spontano su se povukle 14 dana nakon prestanka primene leka.

#### Toksičnost pri ponovnoj primeni

Bolus doze remifentanila primenjene pacovima i psima koji nisu bili na respiratoru, izazvale su respiratornu depresiju u svim dozno definisanim grupama, kao i reverzibilne mikrohemoragije u mozgu kod pasa. Naknadna istraživanja su pokazala da su mikrohemoragije bile uzrokovane hipoksijom i da nisu bile specifična posledica primene remifentanila. Mikrohemoragije u mozgu nisu zapažene u istraživanjima primene infuzija na pacovima i psima koji nisu bili na respiratoru, zato što su u navedenim studijama korišćene doze koje nisu uzrokovale ozbiljnu respiratornu depresiju.

Na osnovu pretkliničkih ispitivanja može se zaključiti da su respiratorna depresija i njene posledice najverovatniji uzroci potencijalno ozbiljnih neželjenih dejstava kod ljudi.

Intratekalna primena formulacije glicina zasebno (npr. bez remifentanila) kod pasa izaziva uznemirenost, bol u zadnjim udovima, disfunkciju i nekoordinaciju. Smatra se da su navedena dejstva sekundarna dejstva glicina kao pomoćne supstance. Zbog boljih puferskih karakteristika krvi, brzog razblaženja i niske koncentracije glicina u sastavu leka Ultiva, ovaj rezultat nema kliničkog značaja za intravensku primenu leka Ultiva.

#### Studije o reproduktivnoj toksičnosti

Remifentanil smanjuje plodnost mužjaka pacova nakon primene injekcije jednom dnevno tokom najmanje 70 dana. Nije utvrđena doza bez efekta. Nije bilo uticaja na plodnost ženki pacova. Nisu primećeni teratogeni efekti kod pacova ili kunića. Primena remifentanila pacovima tokom kasnog graviditeta i laktacije nije značajno uticala na preživljavanje, razvoj ili reproduktivnu funkciju F<sub>1</sub> generacije.

### Genotoksičnost

Remifentanil nije dao pozitivne rezultate u seriji testova genotoksičnosti u *in vitro* i *in vivo* uslovima, osim u TK (*timidin kinaza*) testu limfoma kod miševa u *in vitro* uslovima, koji je dao pozitivan rezultat sa metaboličkom aktivacijom. Pošto rezultati testa limfoma kod miševa nisu potvrđeni u narednim testovima u *in vitro* i *in vivo* uslovima, ne smatra se da lečenje remifentanilom predstavlja genotoksički rizik za pacijente.

### Karcinogenost

Nisu izvođena dugoročna ispitivanja karcinogenosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- glicin
- hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH vrednosti)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Lek Ultiva se može rekonstituisati i razblaživati samo preporučenim infuzionim rastvorima (videti odeljak 6.6).

Lek Ultiva ne treba rekonstituisati, razblaživati i mešati sa laktatnim Ringerovim rastvorom za injekcije ili laktatnim Ringerovim rastvorom i 5% rastvorom glukoze za injekcije.

Lek Ultiva ne treba mešati sa propofolom u istoj infuzionoj vrećici pre primene leka.

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 lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja: 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, 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:

Celokupan razblažen rastvor leka Ultiva treba upotrebiti odmah. Neupotrebljeni razblaženi rastvor treba odbaciti.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25° C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Ultiva treba pripremiti za intravensku primenu dodavanjem 2 mL 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 rastvor (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 lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Svu količinu neiskorišćenog leka ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Lek Ultiva ne treba primenjivati putem manuelno kontrolisane infuzije pre dodatnog razblaženja do koncentracija od 20 do 250 mikrograma/mL (preporučuje se primena rastvora od 50 mikrograma/mL kod odraslih, a 20 do 25 mikrograma/mL kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 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 i.v. tečnosti navedenih u nastavku:

- 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 lek 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 tečnostima intravensku primenu, navedenim u nastavku teksta za kada se primenjuje putem zajedničke i.v. linije sa brzim protokom:

- laktatni Ringerov rastvor za injekcije,
- laktatni Ringerov 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.

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	25 mikrograma/ mL	50 mikrograma/m L	250 mikrograma/ mL
	1 mg/50 mL	1 mg/40 mL	1 mg/20 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)	Telesna masa 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)	Telesna masa 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 (mikrograma/kg/min)	Telesna masa 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)	Telesna masa 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 (mikrograma/kg/min) 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

## 7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD  
Pariske komune 11/13, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj obnove dozvole: 515-01-00001-19-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 09.12.1997.

Datum obnove dozvole: 10.10.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktober, 2019.