

## UPUTSTVO ZA LEK

§ ▲

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

**remifentanil**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, ili farmaceutu
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročit ćete:**

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

## 1. Šta je lek Ultiva i čemu je namenjen

Lek Ultiva sadrži aktivnu supstancu koja se naziva remifentanil. Ona pripada grupi lekova koji se nazivaju opioidi i koriste se za olakšavanje bola. Lek Ultiva se od drugih lekova u ovoj grupi razlikuje po veoma brzom početku i veoma kratkom trajanju dejstva.

Lek Ultiva se koristi:

- da zaustavi osećaj bola pre i tokom operacije,
- da zaustavi osećaj bola dok ste pod kontrolisanom mehaničkom ventilacijom (na respiratoru) u jedinici intenzivne nege (kod pacijenata starosti 18 godina i starijih).

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Ultiva

### Lek Ultiva ne smete primati:

- ukoliko ste alergični na remifentanil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedenih u odeljku 6.),
- ukoliko ste alergični na analoge fentanila (lekove za ublažavanje bolova sličnih fentanilu i koji su srodni klasi lekova koji se nazivaju opioidi),
- kao injekciju u kičmeni kanal,
- kao jedini lek za uvođenje u anesteziju.

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.

### Upozorenja i mere opreza

- Ukoliko ste alergični na bilo koje druge opioidne lekove kao što su morfin ili kodein.
- Ukoliko imate oštećenu funkciju pluća (možete biti skloniji otežanom disanju).
- Ukoliko ste stariji od 65 godina, osećate slabost, ukoliko imate smanjenu zapreminu krvi i/ili nizak krvni pritisak (u tom slučaju ste skloniji nastanku srčanih smetnji).

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

### Drugi lekovi i lek Ultiva

**Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate bilo koje druge lekove**, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Ovo uključuje biljne lekove i lekove koji se dobijaju bez recepta.

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

- lekove za srce ili krvni pritisak, kao što su beta-blokatori i blokatori kalcijumskih kanala.

Istovremena upotreba leka Ultiva i sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi povećava rizik od nastanka pospanosti, poteškoća u disanju (respiratorna depresija), kome i može biti životno ugrožavajuća. Zbog ovoga, istovremena upotrebu leka Ultiva sa navedenim sedativnim lekovima treba da se razmotri samo u slučajevima kada druge opcije lečenja nisu moguće.

Ukoliko Vaš lekar ipak propiše istovremenu upotrebu leka Ultiva zajedno sa sedativnim lekovima, doza i dužina lečenja treba da budu ograničene od strane Vašeg lekara.

Obavestite svog lekara o svim sedativnim lekovima koje uzimate i pažljivo pratite preporuku za doziranje. Bilo bi korisno da informišete prijatelje ili rodbinu o znacima i simptomima koji su prethodno navedeni. Ako imate takve simptome, obratite se svom lekaru.

### Primena leka Ultiva sa hranom i pićima

Nakon što primite lek Ultiva ne smete da konzumirate alkohol, sve dok se u potpunosti ne oporavite.

## **Trudnoća i dojenje**

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Vaš lekar će proceniti korist za Vas u odnosu na rizik po Vašu bebu za primenu ovog leka tokom trudnoće.

Treba da prestanete sa dojenjem u periodu od 24h nakon primene ovog leka. Ako izmlazate mleko tokom ovog vremenskog perioda, bacite mleko i nemojte ga davati Vašoj bebi.

## **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Ukoliko ostajete u bolnici samo jedan dan, Vaš lekar će Vas obavestiti koliko vremena treba da sačekate pre nego što napustite bolnicu ili pre nego što budete mogli da upravljate vozilima. Voženje automobila ubrzo nakon operacije može biti opasno.

### **3. Kako se primenjuje lek Ultiva**

Nije predviđeno da sami sebi dajete ovaj lek. Lek će Vam uvek biti primenjen od strane stručnih osoba koje su za to kvalifikovane.

Lek Ultiva može biti primenjen:

- u vidu pojedinačne injekcije u venu i
- 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:

- vrste operacije odnosno lečenja u jedinici intenzivne nege kojoj se podvrgavate i
- jačine bolova koje ćete osetiti.

Doze koje se primenjuju se razlikuju od pacijenta do pacijenta. Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa problemima sa bubrezima ili jetrom.

### **Nakon Vaše operacije**

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko osećate bolove. Ukoliko osećate bolove i nakon operacije, mogu da Vam daju druge lekove protiv bolova.

### **Ako ste primili više leka Ultiva nego što treba**

Nije primenjivo.

### **Ako ste zaboravili da primite lek Ultiva**

Nije primenjivo.

### **Ako naglo prestanete da primite lek Ultiva**

Nije primenjivo.

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi drugi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

**Alergijske reakcije, uključujući anafilaksu:** Navedena neželjena dejstva su retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek). Znaci uključuju:

- osip izdignut iznad nivoa kože praćen svrabom (*koprivnjača*),
- oticanje lica ili usta (*angioedem*) koji otežava disanje,
- kolaps.

**Ako primetite bilo koji od navedenih simptoma odmah obavestite Vašeg lekara.**

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- ukočenost mišića (*rigidnost mišića*),
- nizak krvni pritisak (*hipotenzija*),
- osećaj mučnine, povraćanje.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- usporen rad srca (*bradikardija*),
- plitko disanje (*respiratorna depresija*),
- privremeni prestanak disanja (*apneja*),
- svrab.

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se javite kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- nedostatak kiseonika (*hipoksija*),
- zatvor.

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- usporen rad srca (*bradikardija*), praćen prestankom rada srca (*asistola/srčani blok*) kod pacijenata koji primaju lek Ultiva zajedno sa jednim ili više lekova za anesteziju.

#### **Druga neželjena dejstva**

Druga neželjena dejstva su se javila kod malog broja pacijenata i njihova tačna učestalost je nepoznata:

- 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 nakon operacije:**

**Česta neželjena dejstva** (mogu se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- drhtanje,
- povišen krvni pritisak (*hipertenzija*).

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se javite kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- bolovi.

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1 000 pacijenata koji uzimaju lek)

- osećanje duboke smirenosti ili pospanosti.

**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 uznemirenosti (*agitacija*).

## 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**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Ultiva posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i bočici nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25°C

Lek Ultiva iskoristiti odmah nakon pripreme.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek Ultiva**

- Aktivna supstanca: jedna bočica, staklena sadrži 2 miligrama remifentanila (u obliku remifentanil-hidrohlorida).

Nakon rekonstitucije prema uputstvima, jedan mL rekonstituisanog rastvora sadrži 1 miligram remifentanila.

- Pomoćne supstance su: glicin; hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH).

### **Kako izgleda lek Ultiva i sadržaj pakovanja**

Lek Ultiva je sterilni, liofilizirani prašak za koncentrat za rastvor za injekciju ili infuziju, bele do skoro bele boje, bez prisustva pirogena i konzervansa.

Pre primene lek Ultiva biće pomešan (rekonstituisan) sa odgovarajućom tečnošću (videti *Informacije namenjene isključivo zdravstvenim stručnjacima*). Posle rekonstitucije, lek Ultiva je bistar, bezbojan rastvor, praktično bez prisustva vidljivih čestica.

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 bočica i Uputstvo za lek.

**Nosilac dozvole i proizvođač**

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

**Proizvođač**

GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A., Italija, San Polo di Torrile (Parma), Strada Provinciale  
Asolana 90

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Oktoabar, 2019

**Režim izdavanja leka:**

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

**Broj i datum dozvole:**

515-01-00001-19-002 od 10.10.2019.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

## KLINIČKI PODACI

### Terapijske indikacije

Lek Ultiva je indikovano kao analgetik za primenu tokom uvođenja u opštu anesteziju i/ili tokom njenog održavanja.

Lek Ultiva je indikovano 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 praćenje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i to od strane osoblja posebno obučena u oblasti primene anestetika, 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 (i druga uputstva za rukovanje lekom)”).

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” u Sažetku karakteristika leka).

Lek Ultiva je namenjen isključivo za intravensku primenu i ne sme se primenjivati epiduralnom ili intratekalnom injekcijom (videti odeljak: „Kontraindikacije” u Sažetku karakteristika leka).

### Razblaživanje

Nakon rekonstitucije, lek Ultiva se može dalje razblažiti. Za uputstva o razblaživanju leka pre primene videti odeljak : „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”).

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 injekcione/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: <ul style="list-style-type: none"><li>• Azotsuboksid (66%)</li><li>• Izofluran (početna doza 0,5 MAC*)</li><li>• Propofol (početna doza 100 mikrograma/kg/min)</li></ul>	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
	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 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” u Sažetku karakteristika leka).

Kod istovremene primene sa remifentanimom, 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: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”, 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 ciljne 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 remifentanilom, 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: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka).

#### *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: „Farmakodinamski podaci” u Sažetku karakteristika leka). 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” u Sažetku karakteristika leka). Međutim, zbog nedovoljno kliničkih podataka, lek Ultiva ne treba da se primenjuje kod dece uzrasta do navršениh godinu dana života.

Primena za totalnu intravensku anesteziju (TIVA): Postoje ograničena iskustva iz kliničkih ispitivanja o primeni remifentanila za TIVA kod odojčadi (videti odeljak: „Farmakodinamski podaci” u Sažetku karakteristika leka). 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 sprovodi 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: „Farmakokinetički podaci” u Sažetku karakteristika leka, *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 remifentanilom, 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: „Neželjena dejstva” u Sažetku karakteristika leka). 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: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) ”.

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: „Farmakokinetički podaci” u Sažetku karakteristika leka). 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 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 brzine infuzije mogu se sprovesti 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 hiperanalgezije. Stoga, pre prekida primene leka Ultiva, pacijentu se moraju primeniti 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 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: „Farmakokinetički podaci” u Sažetku karakteristika leka).

#### 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: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika 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 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).

## **FARMACEUTSKI PODACI**

### **Lista pomoćnih supstanci**

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

### **Inkompatibilnost**

Lek Ultiva se može rekonstituisati i razblaživati samo preporučenim infuzionim rastvorima (videti odeljak: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”).

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.

### **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.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25° C.

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

### **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.

**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 1 mg/50 mL	25 mikrograma/ mL 1 mg/40 mL	50 mikrograma/mL 1 mg/20 mL	250 mikrograma/m L 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