

Ултива / Ultiva
(Remifentanil Hydrochloride)

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

Ultiva, 1 mg прашок,
Прашок за концентрат за раствор за инјектирање / инфузија.
Ultiva, 2 mg прашок,
Прашок за концентрат за раствор за инјектирање / инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ultiva 1 mg
1 вијала содржи 1 mg remifentanil база (како хидрохлорид).

Ultiva 2 mg
1 вијала содржи 2 mg remifentanil база (како хидрохлорид).

По реконституција растворот содржи 1 mg/ml, доколку се припреми како што е препорачано (види секција 6.6).

Екципиент(и) со познат ефект:

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по вијала, односно во суштина е „без натриум“.

За целосна листа на екципиенти, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за концентрат за раствор за инјекции/инфузија.
Стерилен, не-пироген, без конзерванси, белузлав, лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ИНФОРМАЦИИ

4.1 Терапевтски индикации

Ultiva е индицирана како аналгетичен агент кој се користи за време на воведување и/или за одржување на општа анестезија.

Ultiva е индицирана за обезбедување аналгезија кај механички вентилирани пациенти на интензивна нега, над 18 годишна возраст.

4.2. Дозирање и начин на администрација

Ultiva треба да се употребува само во оддели кои се целосно опремени за мониторирање и поддршка на респираторните и кардиоваскуларни функции и од страна на личности специфично обучени за употреба на анестетички лекови кои можат да ги препознаат и да се справат со очекуваните несакани дејства на потентните опиоиди, вклучувајќи ги и респираторната и кардијалната ресусцитација. Нивната обука мора да вклучува и поставување и одржување на проодност на дишните патишта на пациентот како и асистирана вентилација.



Збирен извештај за особините на лекот

Континуирана инфузија на Ultiva треба да се администрира со направи за инфузија кои се калибрирани во брзо-проточна i.v. линија или преку посебна i.v. линија. Оваа инфузиона линија треба да се поврзе на, или блиску до, венската канила, подготвена за употреба, за да се минимизира потенцијалниот мртов простор (види дел 6.6).

Ultiva може исто да се дава во таргет - контролирана инфузија (TCI) со одобрен апарат за инфузија инкорпорирајќи го Минто фармакокинетскиот модел со ко-варијации во зависност од возраста и lean body mass (LBM) (Anesthesiology 1997; 86;10-23).

Треба да се внимава, за да се избегне опструкција или дисконекција на инфузионата линија и соодветно да се исчистат линиите за да се отстрани резидуалната Ultiva по користење (види дел 4.4).

Ultiva е единствено наменета за интравенозна употреба и не треба да се администрира кај епидурална или интратекална ијнекција (види дел 4.3).

Растворување

Ultiva, може понатамошно, се разредува по реконституцијата. За инструкции за растворање на лекот пред администрација, види дел 6.6.

За мануелно-контролирана инфузија, Ultiva може да се раствори во концентрации од 20 до 250 µg/ml (50 µg/ml е препорачано растворување кај возрасни и 20 до 25 µg/ml кај педијатриски пациенти на возраст од 1 година или повеќе).

За TCI препорачаното растворување на Ultiva е 20 до 50 µg/ml.

Општа анестезија

Администрацијата на Ultiva мора да биде индивидуализирана и прилагодена спрема одговорот на пациентот.

Возрасни

Администрација кај мануелно-контролирана инфузија.

Следнава табела 1 ги сумира почетната брзина на ијнекцијата/инфузијата и опсегот на дози:

Табела 1. Водич за дозирање кај возрасни

ИНДИКАЦИЈА	БОЛУС ИНЈЕКЦИЈА (µg/kg)	КОНТИНУИРАНА ИНФУЗИЈА (µg/kg/мин)	
		Почетна брзина	Опсег
Индукција на анестезија	1 (дадено во тек на не помалку од 30 секунди)	0,5-1	-
Одржување на анестезија кај вентилирани пациенти	0,5-1	0,4	0,1-2
• Азотен оксид (66%) • Изофлуран (почетна	0,5-1	0,25	0,05-2



Збирен извештај за особините на лекот

доза 0.5 MAC) • Пропофол (почетна доза 100 µg /kg/мин)	0,5-1	0,25	0,05-2
--	-------	------	--------

Кога се дава како бавна болус инјекција Ultiva треба да се администрира во период не пократок од 30 секунди.

Во дозите препорачани погоре, remifentanil значително го редуцира количеството на хипнотичен агенс потребен да се одржи анестезијата. Поради тоа, изофлуран и пропофол треба да се администрираат како што е препорачано погоре за да се избегне зголемување на хемодинамските ефекти како што се хипотензија и брадикардија (види дел *Конкомитантна медикација*).

Не постојат податоци за препорака на дози при истовремено користење на други хипнотици од тие кои се наведени во табела 1 со remifentanil.

Вовед во анестезија: Ultiva треба да се администрира со стандардна доза на хипнотичен агенс, како што е пропофол, тиопентон или изофлуран, при вовед во анестезија. Ultiva може да биде администрирана со брзина на инфузија од 0,5 до 1 µg/kg/мин, со или без иницијална бавна болус инјекција од 1 µg/kg дадена во тек на не помалку од 30 секунди. Ако ендотрахеална интубација треба да се изведе по повеќе од 8 до 10 минути по почетокот на инфузијата со Ultiva, тогаш болус инјекцијата не е потребна.

Одржување на анестезија кај вентилирани пациенти: По ендотрахеална интубација, брзината на инфузија со Ultiva треба да биде намалена, според анестетичката техника, како што е покажано во табела 1. Поради брзиот почеток и краткото траење на дејството на Ultiva, брзината на администрација за време на анестезијата може да се титрира нагоре за 25% до 100% инкременти или надолу за 25% до 50% декременти, секои 2 до 5 минути за да се добие посакуваното ниво на µ-опиоиден одговор. Како одговор на лесна анестезија, дополнителна бавна болус инјекција може да се администрира секои 2 до 5 минути.

Анестезија при спонтанa вентилација на анестезирани пациенти со обезбедени дишни патишта (на пр. анестезија со ларингелана маска): За време на анестезија при спонтанa вентилација на анестезирани пациенти можно е да се појави респираторна депресија. Потребна е специјална грижа за да се прилагоди дозата на пациентот, и може да биде потребна и поддршка на вентилацијата. Препорачаната почетна инфузиона доза за дополнителна аналгезија кај анестезирани пациенти кои спонтанно дишат е 0,04 µg/kg/мин со титрација до ефектот. Проучувани се инфузиски брзини во опсегот од 0,025 до 0,1 µg/kg/мин.

Болус инјекции не се препорачуваат кај анестезирани пациенти кои спонтанно дишат.

Ultiva не треба да се користи како аналгетик во процедури каде пациентите ја задржуваат свесноста или не добиваат поддршка на дишните патишта за време на процедурата.

Конкомитантна медикација: Remifentanil ги намалува потребните количини на инхалаторни анестетици, хипнотици, и бензодиазепини потребни за анестезија (види дел 4.5).



Збирен извештај за особините на лекот

Дозите на следниве агенси користени во анестезија: изофлуран, тиопентон, пропофол и темазепам биле намалувани до 75% кога се користат конкомитантно со ремифентанил.

Правила за прекинување/продолжување во непосреден пост-оперативен период:
Поради многу рапидниот престанок на дејство на Ultiva, 5 до 10 минути по прекинувањето нема да биде присутна резидуална опиоидна активност. Кај оние пациенти кои се подвргнати на хируршки процедури каде се предвидуваат пост-оперативни болки, аналгетици треба да се администрираат пред прекинувањето на Ultiva. Мора да се дозволи да помине доволно време за да се достигне максималниот ефект на аналгетици кои подолго делуваат. Изборот на аналгетикот треба да биде соодветен на хируршката процедура кај пациентот и нивото на постоперативна грижа.

Доколку на крајот од хируршкиот зафат не е даден аналгетик кој делува долго, треба да се продолжи со Ultiva за да се одржи аналгезијата во непосредниот пост-оперативен период додека аналгетикот кој делува долго го постигне својот максимален ефект.

Упатство за користење кај механички вентилирани пациенти на интензивна нега е обезбедено во оваа дел - *користење во интензивна нега*.

Кај пациенти кои дишат спонтано, инфузионата рата на Ultiva треба иницијално да се намали на 0,1 $\mu\text{g/kg/мин}$. Потоа инфузионата рата може да се покачи или намали не повеќе од 0,025 $\mu\text{g/kg/мин}$ секои пет минути, за да се избалансира нивото на аналгезија на пациентот и респираторната рата. Ultiva треба да се користи единствено во единици целосно опремени за следење и подржување на респираторната и кардиоваскуларната функција, под надзор на посебно истренирани личности кои може да ги препознаат и управуваат респираторните ефекти на потентните опиоиди.

Користењето на болус инјекции на Ultiva за третман на болка во пост-оперативниот период не е препорачливо кај пациенти кои дишат спонтано.

Администрација кај Таргет-контролирана инфузија

Индукција и одржување на анестезијата кај вентилирани пациенти: Ultiva TCI треба да се користи здружено со интравенозен или инхалаторен хипнотичен агенс при воведот и одржувањето на анестезијата кај вентилирани возрасни пациенти (види табела 1 во делот – *општа анестезија*). Заедно со овие агенси, адекватна аналгезија при вовед во анестезија и хирургија може воглавно да се постигне со таргетни вредности на концентрацијата на remifentanyl во крвта од 3 до 8 ng/ml. Ultiva треба да се титрира во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот. Кај особено стимулирачки хируршки процедури може да бидат потребни таргет концентрации во крвта до 15 ng/ml.

Во дози погоре препорачани, remifentanyl значително ја редуцира вредноста на хипнотичниот агенс кој е неопходен за одржување на анестезијата. Затоа изофлуран и пропофол треба да се администрираат како што е претходно препорачано за да се избегне зголемување на хемодинамските ефекти како што се хипотензија и брадикардија (види табела 1 и делот за конкомитантна медикација).



Збирен извештај за особините на лекот

За информации за концентрации на remifentanil во крвта постигнати со мануелно-контролирана инфузија види дел 6.6, табела 11.

Бидејќи постојат недоволно податоци, не е препорачливо администрација на Ultiva при TCI кога има спонтанa вентилација.

Правила за дисконтинуирање/продолжување во непосредниот пост-оперативен период: На крајот од хируршкиот зафат кога TCI инфузијата е сопрена или таргет концентрацијата е редуцирана, се очекува спонтаната респирација да се поврати при калкулирани концентрации на remifentanil од 1 до 2 ng/ml. Како при мануелната-контролирана инфузија, треба да се започне со пост-оперативната аналгезија пред крај на хируршкиот зафат со аналгетик кој долго делува (види во дел Администрација кај мануелно-контролирана инфузија – правила за прекинување).

Бидејќи не постојат доволно податоци, не се препорачува администрацијата на Ultiva кај TCI за водење на пост-оперативна аналгезија.

Педијатриски пациенти (1-12 години)

Истовремена употреба на Ultiva и интравенозен анестетик при вовед во анестезија не била испитувана во детали и затоа не се препорачува.

Ultiva TCI не е проучена кај педијатриски пациенти и затоа администрација на Ultiva при TCI не е препорачлива кај овие пациенти. Следниве дози на Ultiva се препорачуваат за одржување на анестезијата:

Табела 2. Водич за дозирање кај педијатриски пациенти (1-12 години)

КОНКОМИТАНТЕН АНЕСТЕТИК *	БОЛУС ИНЈЕКЦИЈА (µg/kg)	КОНТИНИРАНА ИНФУЗИЈА (µg/kg/мин)	
		Почетна брзина	Опсег
Халотан (почетна доза 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-1,3
Севофлуран (почетна доза 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-0,9
Изофлуран (почетна доза 0,5 MAC)	1	0,25	0,06-0,9

* ко-администриран со азотен оксид/ кислород во однос 2:1

Кога се дава како болус инјекција, Ultiva треба да се администрира не помалку од 30 секунди. Операцијата треба да започне најмалку по 5 минути по стартот со Ultiva инфузија, доколку истовремена болус доза не е дадена. При единечна администрација на азотен оксид (70%) со Ultiva, типична одржувачка инфузиона рата треба да биде помеѓу 0,4 и 0,3 µg/kg/мин и иако не е специфично проучено, постарите податоци сугерираат дека 0,4 µg/kg/мин е соодветна почетна рата. Педијатриските пациенти треба да се мониторираат и дозата да се титрира додека длабочината на аналгезијата биде соодветна за хируршката процедура.

Конкомитантна медикација: Во дозите препорачани погоре, remifentanil значајно ги намалува количините на хипнотичните агенси потребни за да се одржи анестезијата. Поради тоа, изофлуран, халотан и севофлуран треба да се администрираат како што е погоре препорачано за да се избегне зголемување на



Збирен извештај за особините на лекот

хемодинамските ефекти како што се хипотензија и брадикардија. Не постојат достапни податоци за препорачано дозирање на remifentanil при симултана употреба со други хипнотици од тие кои се наведени во табелата со remifentanil (види *Возрасни - Конкомитантна медицина*).

Правила за водење на пациентите во периодот непосредно по операцијата

Поставување на алтернативна аналгезија пред прекинувањето на Ultiva:

Поради многу рапидниот престанување на дејство на Ultiva, 5 до 10 минути по прекинувањето нема да биде присутна резидуална активност. Кај оние пациенти кои се подвргнати на хируршки процедури каде се предвидуваат пост-оперативни болки, аналгетиците треба да се администрираат пред прекинувањето на Ultiva. Мора да се дозволи да помине доволно време за да се достигне терапевтскиот ефект на аналгетици кои делуваат долго. Изборот на агенсот (-ите), дозата и времето на администрација треба однапред да се испланира и индивидуално да се прилагоди да бидат соодветни на хируршката процедура кај пациентот и предвиденото ниво на постоперативна грижа (види дел 4.4).

Новороденчиња /доенчиња (под 1 година)

Постојат лимитирани клинички искуства за користењето на remifentanil кај новороденчиња и доенчиња (на возраст помала од 1 година, види дел 5.1). Фармакокинетскиот профил на remifentanil кај новороденчиња/доенчиња (помлади од 1 година,) може да се спореди со оној виден кај возрасни по корекцијата во однос на разликите во телесната тежина (види дел 5.2). Сепак, не постојат доволно клинички податоци за да се препорача дозирањето за оваа група на пациенти.

Користењето на Тотална Интравенска анестезија (TIVA): Постојат ограничени искуства од клинички студии за користењето на remifentanil при TIVA кај доенчиња (види дел 5.1). Сепак, постојат недоволни клинички податоци за да се направи препорака за дозирање.

Кардијална анестезија

Администрирање при мануелно-контролирана инфузија

Табела 3. Водич за дозирање при кардио-анестезија

ИНДИКАЦИЈА	БОЛУС ИНЈЕКЦИЈА ($\mu\text{g/kg}$)	КОНТИНУИРАНА ИНФУЗИЈА ($\mu\text{g/kg мин}$)	
		Почетна брзина	Опсег
Интубација Одржување на анестезија	не се препорачува	1	-
Изофлуран (почетна доза 0.4 MAC)	0,5-1	1	0,003 - 4
Пропофол (почетна доза 50 $\mu\text{g/kg/мин}$)	0,5-1	1	0,01 - 4.3
Континуирана постоперативна аналгезија, пред екстубација	не се препорачува	1	0 - 1



Збирен извештај за особините на лекот

Вовед во анестезија: По администрацијата на хипнотици за да се постигне губење на свеста, Ultiva треба да биде администрирана со иницијална брзина на инфузија од 1 $\mu\text{g/kg/мин}$. Употребата на болус инјекција на Ultiva за вовед на пациентите во кардио-хирургија не се препорачува. Ендотрахеалната интубација не треба да се изведува во првите 5 минути по почетокот на инфузијата.

Период на одржување на анестезијата: По ендотрахеалната интубација брзината на инфузија на Ultiva треба да се титрира према потребите на пациентот. Ако е потребно исто така може да се даваат дополнителни бавни болус дози. Максимална болус доза од 0.5 $\mu\text{g/kg}$ треба да биде администрирана на кардијалните пациентите со висок ризик, како на пример оние кои се со слаба вентрикуларна функција или се подвргнати на операција на валвулите. Овие препораки за дозите важат и за време на хипотермичен кардиопулмонарен бајпас (види дел 5.2 - Кардио-анестезија).

Конкомитантна медикација: Во дозите кои се препорачани погоре, remifentanil значајно ги намалува количините на хипнотичните агенси потребни за да се одржи анестезијата. Поради тоа, изофлуран и пропофол треба да се администрираат како што е погоре препорачано за да се избегне покачување на хемодинамските ефекти како што се хипотензија и брадикардија. Не постојат достапни податоци за препорачано дозирање на remifentanil при симултана употреба со други хипнотици кои не се наведени во табелата со remifentanil (види секција *Возрасни - Конкомитантна медикација*).

Упатство за пост-оперативно водење на пациентот

Продолжување на Ultiva пост-оперативно за да се овозможи аналгезија пред екстубација: Се препорачува да се одржи инфузијата со Ultiva со брзината од крајот на операцијата за време на трансферот на пациентите во ареата за пост-оперативна грижа. По пристигнувањето во овој оддел, нивото на аналгезија и седација на пациентот треба внимателно да се мониторира и брзината на инфузијата со Ultiva треба да се прилагоди за да се задоволат индивидуалните потреби на пациентот (види дел *Употреба во интензивна нега, за понатамошни информации за следење на пациентите на интензивна нега*).

Поставување на алтернативна аналгезија пред прекинување на Ultiva: Поради многу брзото престанување на дејството на Ultiva, не преостанува никаква опоидна активност во рок од 5 до 10 минути по прекин на терапијата. Пред да се прекине со Ultiva, на пациентите мора да им се даде алтернативна аналгезија и седативи во доволно добар временски период однапред за да се овозможи постигнување на терапевтски ефект на овие лекови. Затоа се препорачува изборот на лекот, дозата и времето на администрација да се планираат пред пациентот да се отстрани од механичка вентилација.

Упатство за прекинување на Ultiva: Поради многу брзото престанување на дејството на Ultiva, хипертензија, треперење и болки се забележани кај пациенти веднаш по прекинување со Ultiva (види дел 4.8). За да се минимизира ризикот од овие појави, адекватна алтернативна аналгезија треба да се постави (како што е претходно опишано), пред да се прекине со инфузијата со Ultiva. Брзината на инфузија треба да се намалува за 25% декременти во интервали од најмалку 10 минути се додека не се прекине инфузијата.



Збирен извештај за особините на лекот

При отстранувањето на респираторот инфузијата со Ultiva не треба да се зголемува, треба само да се намалува титрацијата, со додавање на алтернативните аналгетици. Хемодинамски промени како што е хипертензија и тахикардија треба соодветно да се третираат со алтернативни лекаства.

Кога се администрираат други опиоидни средства, како дел од преминувањето во алтернативна аналгезија, треба внимателно да се мониторира пациентот. Бенефитот од обезбедување на адекватна пост-оперативна аналгезија мора секогаш да се балансира со потенцијалниот ризикот од респираторна депресија со овие средства.

Администрација со Таргет - контролирана инфузија (TCI)

Вовед и одржување на анестезијата: Ultiva TCI треба да се користи заедно со интравенозен или инхалаторен хипнотичен агент за време на воведување и одржување на анестезијата кај вентилирани возрасни пациенти (види табела 3). Заедно со овие агенти, адекватна аналгезија во кардијална хирургија воглавно се постигнува со повисоко ниво на таргет концентрации на remifentanyl во крвта од тие кои се користат во други општи хируршки процедури. Следејќи ја титрацијата на remifentanyl према индивидуалниот одговор на пациентот, концентрациите во крвта во висина од 20 ng/ml биле користени во клиничките испитувања. Во дозите кои се претходно препорачани, remifentanyl значително ја редуцира количината на хипнотичните агенти потребни за одржување на анестезијата. Затоа изофлуран и пропофол треба да се администрираат како што е предходно препорачано за да се избегне зголемување на хемодинамските ефекти како што се хипотензија и брадикардија (види табела 3 и дел *Конкомитантна медикација*).

За информации за концентрациите на remifentanyl во крвта постигнати со мануелна-контролирана инфузија види дел 6.6, табела 11.

Упатство за дисконтинуирање/ продолжување во непосредниот пост - оперативен период: На крајот од операцијата кога TCI инфузијата е стопирана или таргет концентрацијата е редуцирана, спонтаната респирација најверојатно сама се појавува при калкулирани концентрации на remifentanyl во вредности од 1 до 2 ng/ml. Како со мануелно-контролирана инфузија, пост-оперативна аналгезија треба да се постави пред крајот на хируршкиот зафат со аналгетици кои дого делуваат (види дел *Администрација кај мануелно-контролирана инфузија - патство за дисконтинуирање*).

Бидејќи постојат недоволно податоци, администрација на Ultiva кај TCI при водење на пост-оперативна аналгезија не се препорачува.

Педијатриски пациенти (1-12 годишна возраст)

Не постојат податоци за дозна препорака во кариохирургијата.

Употреба во одделите за интензивна нега

Возрасни

Ultiva може да се употребува за обезбедување на аналгезија кај механички вентилирани пациенти на интензивна нега. Седативни агенти треба соодветно да се додадат.



Збирен извештај за особините на лекот

Безбедноста и ефикасноста на Ultiva, кај добро контролирани клинички испитувања на пациенти кои се механички вентилирани во единиците за интензивна нега, е утврдена во временски период од 3 дена (види дел *Ренално оштетување - пациенти на интензивна нега* и дел 5.2). Затоа, користењето на Ultiva во период подолг од 3 дена не се препорачува.

Ultiva во TCI не е испитувана кај пациентите на интензивна нега и затоа администрација на Ultiva во TCI не се препорачува кај овие пациенти.

Кај возрасни, се препорачува инфузијата на Ultiva да биде започната со брзина од 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) до 0,15 $\mu\text{g/kg/min}$ (9 $\mu\text{g/kg/h}$). Брзината на инфузија треба да биде титрирана во инкременти од 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ (1,5 $\mu\text{g/kg/h}$) се до постигнување на посакуваното ниво на аналгезија. Помеѓу прилагодување на дозите треба да се дозволи да помине период од најмалку 5 минути. Пациентот треба редовно да се проценува и инфузиона брзина на Ultiva да се регулира соодветно. Ако се достигне брзина на инфузија од 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ (12 $\mu\text{g/kg/h}$), а потребна е седација, се препорачува да се започне со дози на соодветен седативен агенс (види подолу). Дозата на седативниот агенс треба да се титрира за да се постигне посакуваното ниво на седација. Доколку е потребна дополнителна аналгезија може да се направи понатамошно зголемување на брзината на инфузија со Ultiva со инкременти од 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ (1,5 $\mu\text{g/kg/h}$).

Табела 4 ги прикажува почетните брзини на инфузија и типичниот опсег на дозите за обезбедување на аналгезија и седација кај индивидуални пациенти:

Табела 4. Правила за дозирање за употреба на Ultiva во единиците за интензивна нега

КОНТИНИРАНА ИНФУЗИЈА $\mu\text{g/kg/min}$ ($\mu\text{g/kg/h}$)	
Почетна брзина	Опсег
0,1 (6) до 0,15 (9)	0,006 (0,38) до 0,74 (44,6)

Во одделите за интензивна нега не се препорачуваат болус дози на Ultiva.

Употребата на Ultiva ги намалува потребните дози за конкомитантен седативен агенс. Типичните почетни дози за седативните агенси, ако се потребни, се прикажани во табела 5:

Табела 5. Препорачани почетни дози на седативни агенси, ако е потребно:

Седативен агенс	Болус (mg/kg)	Инфузија (mg/kg/h)
Пропофол	до 0,5	0,5
Мидазолам	до 0,03	0,03

За да се овозможи одделна титрација на соодветниот агенс, седативните агенси не треба да се припремаат како една микстура во иста инфузиона кеса.

Дополнителна аналгезија за вентилирани пациенти подвргнати на стимулативни процедури: Зголемување на брзината на постоечката инфузија со Ultiva може да биде потребно за да се овозможи дополнително аналгетичко покривање на вентилираните пациенти кои се подвргнати на стимулативна и/или болни процедури како што се ендотрахеална сукција, обложување на рани и физиотерапија. Се препорачува брзината на инфузија на Ultiva од најмалку 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) да се одржува најмалку 5 минути пред почетокот на



Збирен извештај за особините на лекот

стимулативната процедура. Понатамошни прилагодувања на дозата може да се прават секои 2 до 5 минути со инкременти од 25% до 50% доколку се предвиди или како одговор на дополнителните потреби за аналгезија. Просечна брзина на инфузија од 0,25 $\mu\text{g/kg/мин}$ (15 $\mu\text{g/kg/h}$), максимална од 0,74 $\mu\text{g/kg/мин}$ (45 $\mu\text{g/kg/h}$), биле администрирани за обезбедување на дополнителна анестезија за време на стимулативни процедури.

Поставување на дополнителна аналгезија пред прекинување на Ultiva: Поради многу рапидниот престанок на дејство на Ultiva, 5 до 10 минути по прекинувањето нема да биде присутна резидуална опиоидна активност. Следејќи ја администрацијата на Ultiva, можноста од толеранција и хипералгезија треба да се има во предвид. Затоа, пред прекинувањето на Ultiva, на пациентите мора да им се даде алтернативен аналгетичен и седативен агенс, за да се превенира хипералгезијата и соодветните хемодинамски промени. Овие агенси треба да се дадат доволно време однапред за да се обезбеди терапевтскиот ефект на овие агенти. Изборот на аналгетици вклучува долгоделувачки орални, интравенозни или регионални аналгетици контролирани од страна на медицинската сестра или пациентот. Овие техники треба секогаш да се титрираат спрема индивидуалните потреби на пациентот како се редуцира инфузијата со Ultiva. Поради тоа се препорачува изборот на агенсот (агенсите), дозите и времето на администрација да се испланираат пред прекинувањето на Ultiva.

Постои можност за развивање на толерантност при пролонгирани администрации на μ -опиоидни агонисти.

Упатства за екстубација и прекинување на Ultiva: За да се осигура безбедно излегување од режимот базиран на Ultiva, се препорачува брзината на инфузија на Ultiva да се титрира до ниво од 0,1 $\mu\text{g/kg/мин}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) во тек на период до 1 час пред екстубацијата.

По екстубацијата, брзината на инфузија треба да се намалува за 25% декременти во интервали од најмалку 10 минути се додека не се постигне прекин на инфузијата. За време на отстранување од вентилатор инфузијата со Ultiva не треба да се зголемува и треба да се применува само надолно титрирање, заменето, како што е потребно, со алтернативни аналгетици.

По прекинувањето на Ultiva, i.v. канилата треба да се исчисти или да се отстрани за да се превенира субсеквентна "невидлива" администрација.

Кога како дел на овој режим на префрлување на алтернативна аналгезија, се администрираат други опиоидни агенси, пациентот мора многу внимателно да се набљудува. Бенефитот од обезбедување на адекватна аналгезија мора да биде балансиран наспроти потенцијалниот ризик за респираторна депресија.

Педијатриски пациенти на интензивна нега

Не постојат расположливи податоци за користење кај педијатриски пациенти.

Пациенти со ренална инсуфициенција на интензивна нега

Не се потребни прилагодувања на дозите препорачани погоре кај пациенти со ренална инсуфициенција, вклучувајќи ги и пациентите кои примаат терапија при ренална трансплантација, иако клиренсот на метаболитите на карбоксилна киселина е намален кај пациентите со ренална инсуфициенција (види дел 5.2).



Збирен извештај за особините на лекот

Посебна популација на пациенти

Постари пациенти (над 65 години)

Општа анестезија: Иницијалната почетна доза на remifentanil која им се администрира на пациенти постари од 65 години треба да биде половина од препорачаната доза за возрасни и треба да биде титрирана според индивидуалната потреба на пациентот бидејќи кај оваа популација на пациенти забележана е зголемена чувствителност на фармакодинамскиот ефект на remifentanil. Овие прилагодувања на дозите се применуваат во сите фази на анестезијата вклучувајќи воведување, одржување и непосредната пост-оперативна аналгезија.

Поради зголемената чувствителност кај постарите пациенти на Ultiva, кога Ultiva се администрира со TCI иницијалните таргет концентрации треба да бидат 1.5 до 4 ng/ml со субсеквентна титрација на одговорот.

Кардијална анестезија: Не е потребно иницијална редукција на дозата (види дел Кардијална анестезија).

Интензивна нега: Не е потребно иницијална редукција на дозата (види дел Користење во единици на интензивна нега).

Гојазни пациенти

Кај мануелно-контролирана инфузија се препорачува кај гојазните пациенти да дозите на Ultiva се намалат врз база на идеалната телесна тежина бидејќи клиренсот и волуменот на дистрибуција на remifentanil подобро корелираат со идеалната отколку со вистинската телесна тежина.

Со калкулациите на lean body mass (LBM) користен во Минто моделот, LBM е веројатно потценет кај женски пациенти со body mass index (BMI) поголем од 35 kg/m² и кај машки пациенти со BMI поголем од 40 kg/m². За да се избегне субдозирање кај овие пациенти, remifentanil TCI треба да биде титриран внимателно према индивидуалниот одговор.

Бубрежно оштетување

Врз база на истражувањата спроведени досега, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена ренална функција, вклучувајќи ги и пациентите на интензивна нега.

Хепатално оштетување

Студии изведени кај ограничен број на пациенти со оштетена хепатална функција, не подржуваат посебни дозни препораки. Сепак, пациентите со тешко хепатално оштетување може да бидат малку поосетливи на респираторно депресивните ефекти на remifentanil (види дел 4.4). Овие пациенти треба да бидат внимателно монитирани и дозата на remifentanil треба да биде титрирана според индивидуалната потреба на пациентот.

Неврохирургија



Збирен извештај за особините на лекот

Лимитираното клиничко искуство со пациенти кои се подвргнати на неврохирургија покажало дека не се потребни специјални дозни препораки.

ASA III/IV пациенти

Општа анестезија: Бидејќи може да се очекува хемодинамските ефекти на потентните опиоиди да бидат понагласени кај ASA III/IV пациенти, треба да се биде претпазлив при администрацијата на Ultiva кај оваа популација. Поради тоа се препорачува иницијално намалување на дозата и субсеквентна титрација се до ефектот. Кај педијатриски пациенти, постојат недоволно податоци за да се направи дозна препорака.

За TCI, понизок иницијален таргет од 1,5 до 4 ng/ml треба да се користи кај ASA III или IV пациенти и постепено да се титрира до одговор.

Кардио-анестезија: Нема потреба од намалување на иницијалната доза (види дел - Кардијална анестезија).

4.3. Контраиндикации

Бидејќи во формулација е присутен глицин, Ultiva е контраиндицирана за епидурална и интратекална употреба (види дел 5.3).

Ultiva е контраиндицирана кај пациенти со позната преосетливост на било која компонента од активната супстанца или други фентанилни аналози или на било кој од екипиентите наведени во дел 6.1.

Ultiva е контраиндицирана за употреба како единствен агенс за воведување во анестезија.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Ultiva треба да биде администрирана само во услови со потполна опрема за мониторирање и поддршка на респираторната и кардиоваскуларната функција, како и од персонал специјално обучен за употреба на анестетички лекови и препознавање и менаџмент на очекуваните несакани ефекти од потентните опиоиди, вклучувајќи ги респираторната и кардијалната ресусцитација. Таквата обука мора да вклучува и поставување и одржување на проодност на дишните патишта на пациентот и асистирани вентилација. Користењето на Ultiva кај пациенти кои се механички вентилирани во единиците за интензивна нега не се препорачува во период подолг од 3 дена.

Пациенти со позната хиперсензитивност на различни класи на опиоиди може да имаат хиперсензитивна реакција по администрација на Ultiva. Потребно е внимателност пред користење на Ultiva кај овие пациенти (види дел 4.3).

Брз престанок на дејството/ преминување во алтернативна аналгезија

Поради мошне брзиот престанок на дејството на Ultiva, пациентите можат брзо да се повратат од анестезијата, при што 5-10 минути по прекинувањето на Ultiva нема да постои резидуална опиоидна активност. За оние пациенти кои се подвргнати на хируршки процедури каде се предвидуваат пост-оперативни болки, аналгетици треба да се администрираат пред прекинувањето на Ultiva. Можноста од толеранција, хипералгезија и здружените хемодинамски промени треба да се



Збирен извештај за особините на лекот

имаат во предвид кога се користи во единици за интензивна нега. Пред да се прекине Ultiva, на пациентите треба да им се даде алтернативни аналгетични и седативни агенси. Треба да се дозволи да помине доволно време за да се достигне терапевтскиот ефект на аналгетиците кои долго делуваат. Изборот на агенси, дозата и времето на администрација треба да се планира однапред и индивидуално да се адаптира да биде соодветен на хируршката процедура кај пациентот и нивото на постоперативна грижа.

Кога како дел на овој режим на префрлување на алтернативна аналгезија, се администрираат други опиоидни агенси, бенефитот од обезбедување на адекватна пост-оперативна аналгезија мора да биде балансиран наспроти потенцијалниот ризик за респираторна депресија предизвикана од овие агенси.

Ризик од истовремена употреба на седативни лекови, како што се бензодиазепини или сродни лекови

Истовремена употреба на Ultiva и седативни лекови, како што се бензодиазепините или сродни лекови, може да резултира со седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради овие ризици, истовремено препишување со овие седативни лекови треба да бидат резервирани за пациенти за кои не се можни алтернативни начини на лекување. Ако се донесе одлука за препишување на Ultiva истовремено со седативни лекови, треба да се користи најниската ефективна доза, а времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократок.

Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој поглед, се препорачува да се информираат пациентите и нивните старатели да бидат свесни за овие симптоми (види дел 4.5).

Прекинување на третманот

Симптомите кои следат по престанување на remifentanil вклучително тахикардија, хипертензија и агитација биле пријавени ретко по нагло престанување, особено после пролонгирана администрација повеќе од 3 дена. Кога биле забележани од корист била повторна индукција и таперинг на инфузијата. Користењето на Ultiva кај механички вентилираните пациенти во одделите на интензивна нега не се препорачува во временски период поголем од 3 дена.

Мускулна ригидност - превенција и менаџмент

Мускулна ригидност може да се појави во препорачаните дози. Како и со другите опиоиди, инциденцата на мускулна ригидност е поврзана со дозата и брзината на администрација. Поради тоа, бавни болус инјекции треба да бидат администрирани во период не пократок од 30 секунди.

Мускулната ригидност поттикната од remifentanil мора да се третира во контекст на клиничката состојба на пациентот со соодветни мерки за поддршка. Прекумерната мускулна ригидност која се појавува за време на воведувањето во анестезија треба да се третира со администрација на невромускулен блокирачки агенс и/или дополнителен хипнотички агенс. Мускулната ригидност забележана при употребата на remifentanil како аналгетик може да се третира со запирање или намалување на брзината на администрација на ремифентанил. Повлекувањето на мускулната ригидност се јавува по неколку минути по прекинувањето на инфузијата на ремифентанил. Алтернативно може да биде



Збирен извештај за особините на лекот

администриран опиоиден антагонист, но тоа може да го поништи или ослабе аналгетичниот ефект на ремифентанил.

Респираторна депресија - превенција и менаџмент

Како со сите потентни опиоиди, потполната аналгезија е придружувана со забележителна респираторна депресија. Поради тоа, remifentanyl треба да се употребува само во услови каде е овозможено мониторирање и третирање на респираторната депресија. Посебна нега треба да се превземе кај пациенти со респираторна дисфункција. Појавувата на респираторна депресија треба соодветно да се третира, вклучувајќи намалување на брзината на инфузија за 50%, или привремено прекинување на инфузијата. За разлика од другите фентанилни аналози, не е покажано дека remifentanyl предизвикува рекурентна респираторна депресија, дури ниту по пролонгирана администрација. Сепак, бидејќи на постоперативното опоравување може да влијаат многу фактори, важно е да се биде сигурен дека се постигнати целосна свесност и спонтана вентилација пред пациентот да биде отпуштен од одделот за опоравување.

Кардиоваскуларни ефекти

Ризикот од кардиоваскуларни ефекти како хипотензија и брадикардија, кои ретко може да доведат до асистолија/кардиак арест (види делови 4.5 и 4.8) може да се редуцираат со намалување на брзината на инфузија на Ultiva или на дозата на конкурентниот анестетик или со користење на i.v. течности, вазопресори или антихолинергици.

Ослабени, хиповолемични, хипотензивни или постари пациенти може да бидат почувствителни на кардиоваскуларните ефекти на remifentanyl.

Ненамерна администрација

Во мртвиот простор на i.v. линијата и/или канилата може да биде присутно доволно количество на Ultiva за да се предизвика респираторна депресија, апнеа и/или мускулна ригидност, ако линијата се промива со i.v. течности или други лекови. Ова може да се избегне со администрирање на Ultiva преку брзо-проточна i.v. линија или преку посебна линија, која ќе биде отстранета веднаш по прекинувањето на Ultiva.

Новороденчиња/доенчиња

Постојат ограничени расположливи податоци за користење на Ultiva кај новороденчиња/доенчиња под 1 година (види дел 4.2 Новороденчиња/доенчиња (под 1 година) и 5.1).

Злоупотреба на лекот

Како и другите опиоиди remifentanyl може да предизвика зависност.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Remifentanyl не се метаболизира со плазма холинестеразата, па поради тоа интеракции со лекови метаболизирани со овој ензим не се предвидуваат.



Збирен извештај за особините на лекот

Како и другите опиоиди, remifentanyl, без разлика дали е аплицирана со мануелно-контролирана инфузија или TCI ги намалува дозите на инхалаторните или i.v. анестетици и бензодиазепините потребни за анестезија (види дел 4.2). Ако дозите на конкомитантно административните ЦНС депресиви не се намалат, пациентите може да искушат зголемена инциденца на несакани дејства поврзани со овие агенси.

Седативни лекови како што се бензодиазепини или сродни лекови: Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови како бензодиазепини или сродни лекови го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради дополнителниот депресивен ефект на ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (види дел 4.4).

Кардиоваскуларните ефекти од Ultiva (хипотензија и брадикардија - види дел 4.4 и 4.8), може да бидат влошени кај пациенти кои примаат конкомитантни кардијални депресивни лекови, како што се бета-блокатори и блокатори на калциумовите канали.

4.6. Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат адекватни и добро-контролирани студии спроведени кај бремени жени. За време на бременоста, Ultiva треба да се користи само ако потенцијалниот бенефит го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Лактација

Не е познато дали remifentanyl се екскретира во хуманото млеко. Сепак, бидејќи фентанилните аналози се екскретираат во хуманото млеко и материји поврзани со remifentanyl се пронајдени во млекото на стаорци по давање на ремифентанил, треба да се советуваат доилките да престанат да дојат во тек од 24 часа по администрацијата на ремифентанил.

Породување

Не постојат доволно податоци за да може да се препорача употреба на remifentanyl за време на породување или царски рез. Remifentanyl ја преминува плаценталната бариера и фентанилните аналози може да предизвикаат респираторна депресија кај детето.

4.7. Ефект на способноста за возење и употреба на машини

По анестезија со remifentanyl пациентот не треба да вози или да управува со машини. Лекарот треба да процени кога овие активности ќе бидат повратени. Се советува пациентот да биде придружуван при враќањето дома и да избегнува алкохолни пијалоци.

4.8. Несакани ефекти

Најчестото несакано дејство асоцирано со remifentanyl е директно продолжување на фармакологијата на μ -опиоидните агонисти. Овие несакани ефекти се разрешуваат по неколку минути од прекинување или намалување на брзината на



Збирен извештај за особините на лекот

администрација на ремифентанил. Фреквенциите подолу се дефинирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често (помалку вообичаени) ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$) и непознати (не може да се проценат од расположливите податоци).

Пореметување во имун систем

Ретки:	Алергиски реакции вклучувајќи анафилаксии се пријавени кај пациенти кои примаат remifentanil заедно со еден или повеќе анестетични агенси.
--------	--

Психијатриски пореметувања

Непознати:	Зависност од лекот
------------	--------------------

Пореметување на нервен систем

Многу чести:	Ригидност на скелетна мускулатура
Ретки:	Седација (за време на опоравување од општа анестезија)
Непознати:	Конвулзии

Кардијални пореметувања

Чести:	Брадикардија
Ретки:	Асистолија / cardiac arrest, на што, вообичаено претходи брадикардија, е пријавено кај пациенти кои примаат remifentanil заедно со други анестетични агенси
Непознати:	Атриовентрикуларен блок

Васкуларни пореметувања

Многу чести:	Хипотензија
Чести:	Пост-оперативна хипертензија

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Чести:	Акутна респираторна депресија, апнеа
Помалку чести:	Хипоксија

Гастроинтестинални пореметувања

Многу чести:	Гадење, повраќање
Помалку чести:	Констипација



Збирен извештај за особините на лекот

Пореметувања на кожа и поткожно ткиво	
Чести:	Пруритус
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација	
Чести:	Пост-оперативно тресење
Помалку често:	Пост-оперативни болки
Непознато:	Толеранција на лекот

Прекинување со третманот

Симптоми кои следат по прекинување на remifentanil вклучително тахикардија, хипертензија и агитација биле пријавени ретко по нагло прекинување, особено по пролонгирана администрација подолго од 3 дена (види дел 4.4).

4.9. Предозирање

Како и со сите потентни опиоидни аналгетици, предозирањето може да биде манифестирано како зголемување на фармаколошки предвидените дејства на remifentanil. Поради многу краткото траење на дејството на Ultiva, потенцијалот за штетни ефекти поради предозирање е ограничен на временскиот период непосредно по администрацијата на лекот. Одговорот на прекинувањето на лекот е рапиден, со враќање на нормалните функции за 10 минути.

Во случај на предозирање или сомневање за предозирање, превземете ги следниве дејства: прекинете ја администрацијата на Ultiva, одржувајте го дишењето на пациентот, започнете асистирани или контролирана вентилација со кислород и одржувајте адекватна кардиоваскуларна функција. Ако респираторната депресија е асоцирана со мускулна ригидност, може да биде потребен невромускулен блокатор за да се олесни асистирани или контролирано дишење. За третман на хипертензијата може да се применат интравенозни течности и вазопресорни агенси како и други мерки за симптоматска поддршка.

Интравенозната администрација на опиоиден антагонист како што е налоксон, може да се примени како специфичен антидот, за да се третира тешка респираторна депресија и мускулна ригидност. Не е можно времетраењето на респираторната депресија по предозирање со Ultiva да биде подолго од траењето на дејството на опиоидниот антагонист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Опиоиден анестетик, АТС код: N01A H06

Механизам на дејство

Remifentanil е селективен μ -опиоиден агонист со рапиден почеток и многу кратко траење на дејството. μ -опиоидната активност на remifentanil се антагонизира со наркотични антагонисти на пр. налоксон.



Збирен извештај за особините на лекот

Фармакодинамски ефекти

Мерењето на хистамин кај пациентите и нормални волонтери не покажало зголемување на нивото на хистамин по администрација на remifentanil во болус дози до 30 µg/kg.

Новороденчиња/доенчиња (на возраст помали од 1 година)

Во рандомизирана (ratio of 2:1, remifentanil: halothane), отворена, во паралелни групи, мултицентрична студија кај 60 млади доенчиња и новородени на возраст ≤ 8 недели (средна возраст 5.5 недели) со ASA физички статус од I-II кои биле подложени на пилоромиотомија, ефикасноста и безбедноста на remifentanil (дадена како 0.4 µg/kg/мин иницијална континуирана инфузија плус дополнителни дози или промени на инфузиона рата по потреба) била споредувана со халотан (даден со 0.4% со дополнително покачување доколку е потребно). Било постигнато одржување на анестезијата со дополнителна администрација од 70% азотен оксид (N₂O) плус 30% кислород. Времето на опоравување било супериорно за remifentanil групата наспроти халотан групата (незначително).

Користење на тотална интравенозна анестезија (TIVA) - кај деца на возраст 6 месеци до 16 години. TIVA со remifentanil во педијатриската хирургија била споредувана со инхалационата анестезија во три рандомизирани, отворени студии. Резултатите биле сумирани во табелата подолу:

Хирурска интервенција	Возраст (y), (N)	Студиска состојба (одржување)	Екстубација (min) (среден (SD))
Хирургија на долен абдомен/уролошка	0.5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0.125 - 1.0 µg/kg/min)	11.8 (4.2)
		Инхалациска анестезија: sevoflurane (1.0 - 1.5 MAC) и remifentanil (0.125 - 1.0 µg/kg/min)	15.0 (5.6) (p<0.05)
ENT-хирургија	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5 µg/kg/min)	11 (3.7)
		Инхалациска анестезија: desflurane (1.3 MAC) и N ₂ O микстура	9.4 (2.9) Не значително
Општа или ENT хирургија	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0.2 - 0.5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min)	Споредливо време на екстубација (базирано на ограничени податоци)
		Инхалациска анестезија: sevoflurane (1 - 1.5 MAC) + N ₂ O микстура	



Збирен извештај за особините на лекот

Во студијата на хируршки интервенции на долниот дел на абдоменот/уролошки интервенции споредувајќи remifentanil/пропофол со remifentanil/севофлуран, хипотензија се појавила значително почесто во remifentanil/севофлуран, а брадикардија се појавила значително почесто кај ремифентанил/пропофол групата. Во студијата каде била изведена ENT хирургија, споредувајќи remifentanil/пропофол со десфлуран/азотен оксид, значително повисока срцева стапка била забележана кај лица кои примале десфлуран/азотен оксид споредено со remifentanil/пропофол и со базични вредности.

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Елиминација

По администрацијата на препорачаните дози на remifentanil, ефективниот биолошки полуживот е 3-10 минути. Просечниот клиренс на remifentanil кај млади здрави возрасни луѓе е 40 ml/мин/kg, централниот волумен на дистрибуција е 100 ml/kg и состојба на рамнотежа волумен на дистрибуција е 350 ml/kg.

Апсорбција

Концентрацијата на remifentanil во крвта е пропорционална на администрираната доза во опсегот на препорачаните дози. За секое зголемување на брзината на инфузија за 0,1 $\mu\text{g/kg/мин}$, концентрацијата на remifentanil во крвта се зголемува за 2,5 ng/ml. Remifentanil се врзува за плазма протеините приближно 70%.

Биотрансформација

Remifentanil е опиоид метаболизиран од естеразите кој е подложен на метаболизам од неспецифичните крвни и ткивни естерази. Метаболизирањето на remifentanil резултира со формирање на метаболит кој всушност е карбоксилна киселина, која кај кучињата е 1/4600 потентна како remifentanil. Студии кај мажи индицирало дека целата фармаколошка активност е поврзана со родителската компонента. Активноста на овој метаболит затоа нема клинички консеквенци. Полуживотот на метаболитот кај здрави возрасни пациенти е 2 часа. Кај пациенти со нормална ренална функција времето за 95% елиминација на примарниот метаболит на remifentanil од страна на бубрезите е приближно 7 до 10 часа. Remifentanil не е субстрат за плазматската холинестераза.

Премин во плацента и млеко

Студии за трансфер низ плацентата кај стаорци и зајаци покажуваат дека младите се изложени на remifentanil и/или неговите метаболити за време на интраутериниот раст и развојот. Материите сродни на remifentanil минуваат во млекото на стаорците кои дојат. Кај клинички студии на луѓе, концентрациите на remifentanil во феталната крв биле приближно 50% од тие во мајчината крв. Феталниот артерио-венски коефициент на концентрациите на remifentanil бил приближно 30%, од предложениот метаболизам на remifentanil кај новородени.

Кардио анестезија

Клиреност на remifentanil е редуциран за приближно 20% за време на хипотермичен (28°C) кардиопулмонарен байпас. Намалувањето на телесната температура го снижува клиренсот на елиминација 3% за секој целзиусов степен.



Збирен извештај за особините на лекот

Ренално оштетување

Реналниот статус не влијае на рапидното опоравување од седација и аналгезија базирана на remifentanil.

Фармакокинетиката на remifentanil не е значително променета кај пациенти со различен степен на бубрежно оштетување дури и по тридневна администрација во услови на интензивна нега.

Клиренсот на метаболитите на карбоксилната киселина е редуциран кај пациенти со ренално оштетување. Во единиците за интензивна нега, кај пациентите со умерено/тешко ренално оштетување, концентрацијата на метаболитот карбоксилна киселина може да надмине ниво 250 пати поголемо од рамнотежата концентрација на remifentanil, кај некои пациенти. Расположливите клинички податоци покажуваат дека акумулацијата на метаболитот не резултира со значително релевантни μ -опиоидни ефекти, дури и по администрација на инфузии на remifentanil кај овие пациенти во траење до 3 дена. Не постојат доволно информации за безбедноста и фармакокинетскиот профил на метаболитот по инфузија на Ultiva во период подолг од 3 дена.

Не постојат докази дека remifentanile се елиминира со терапијата при бубрежна дијализа.

Метаболитот карбоксилна киселина се елиминира со хемодијализа најмалку 30%.

Хепатално оштетување

Фармакокинетиката на remifentanil не се менува кај пациенти со тешко хепатално оштетување кои се спремни за трансплантација на црн дроб, или за време на ахепаталната фаза од операцијата на трансплантација на хепар. Пациентите со тешко хепатално оштетување може да бидат во мал степен почувствителни на ефектите на респираторната депресија на remifentanil. Овие пациенти треба да бидат внимателно набљудувани, а дозата на remifentanil треба да биде титрирана според индивидуалната потреба на пациентот.

Педијатриски пациенти

Просечниот клиренс и волумен на дистрибуција при состојба на рамнотежа се зголемени кај помлади деца и се намалуваат кај млади здрави возрасни пациенти до 17-годишна возраст. Полуживотот на елиминација на remifentanil кај новороденчиња не е значително различен од оној кај млади здрави возрасни пациенти. Промените во аналгетичниот ефект по менувањето на брзината на инфузија на remifentanil треба да се рапидни и слични на оние видени кај млади здрави возрасни пациенти. Фармакокинетиката на метаболитот карбоксилна киселина кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до 17 години е слична на онаа кај возрасни по корегирањето на разликите за телесната тежина.

Возрасни пациенти

Клиренсот на remifentanil е во мал степен намален кај постари пациенти (>65 години) во споредба со млади пациенти. Фармакодинамската активност на remifentanil се зголемува со зголемувањето на возраста. Кај постарите пациенти EC_{50} за формирање на делта бранови на електроенцефалограмот (ЕЕГ) е за 50 % пониска од онаа кај млади пациенти; поради тоа почетната доза на remifentanil



Збирен извештај за особините на лекот

треба да биде редуцирана за 50% кај постари пациенти, а потоа внимателно титрирана за да одговара на индивидуалните потреби на пациентот.

5.3. Претклинички податоци за сигурност

Remifentanyl, како и останатите фентанилни аналози, создава зголемување во времето на акцискиот потенцијал (APD) во пуркиниевите влакна изолирани кај куче. Не постоеле ефекти при концентрации од 0,1 микромолар (38ng/ml). Ефектите биле видливи при концентрации од 1 микромолар (377 ng/ml) и биле статистички сигнификантни при концентрации од 10 микромолари (3770 ng/ml). Овие концентрации се 12 пати и 119 пати повисоки, соодветно, од највисоките слободни концентрации (или 3 пати и 36 пати соодветно, највисоките концентрации во крвта) кои следат по максималната препорачана терапевтска доза.

Акутна токсичност

Очекувани знаци за μ -опиоидна интоксикација биле набљудувани кај невентилиран глушец, стаорци и кучиња по голема, единечна, болус, интравенозна доза на ремифентанил. Во овие студии, најосетливите примероци, машиот стаорец, преживеал администрација од 5 mg/kg. Со хипоксија-индуцираните во мозок микрохеморагии набљудувани кај кучињата биле реверзибилни по 14 дена од завршување на дозирањето.

Токсичност по повторувани администрации

Болус дозата на remifentanyl администрирана кај невентилирани стаорци и кучиња резултира со респираторна депресија во сите дозни групи и со реверзибилни мозочни микрохеморагии кај кучињата. Следните испитувања покажале дека микрохеморагиите резултирале од хипоксијата и не биле специфични за remifentanyl. Мозочните микрохеморагии не биле набљудувани во испитувања со инфузии кај невентилирани стаорци и кучиња бидејќи овие студии биле водени во дози кои не предизвикувале тешки респираторни депресии.

Од претклиничките студии произлегува дека респираторната депресија и придружните секвели се најчестите потенцијални сериозни несакани ефекти кај луѓето.

Инtrateкална администрација на глицинска формулација сама (без remifentanyl) на кучиња предизвикала агитација, болка и дисфункција на задниот дел на ногата и некоординација. Се верува дека овие ефекти се секундарни поради глицинскиот екципиент. Поради подобрите пуферски карактеристики на крвта, побрзата дилуција и ниските концентрации на глицинот на Ultiva формулацијата, овие наоди немаат клиничка релевантност за интравенозната администрација на Ultiva.

Студии за репродуктивна токсичност

Покажано е дека remifentanyl ја намалува фертилноста кај машки стаорци доколку се администрира со интравенозна инјекција секој ден во тек на 70 дена. Фертилноста кај женките стаорци не била променета. Не се увидени тератогени ефекти кај стаорци и кај зајаци. Администрацијата на remifentanyl на стаорци во



Збирен извештај за особините на лекот

тек на доцната гестација и лактација немале значителен ефект на опстанокот, развојот или репродуктивната способност на F₁ генерацијата.

Генотоксичност

Remifentanil не дава позитивни наоди во серији на *in vitro* и *in vivo* генотоксични тестови, со исклучок на *in vitro* лимфома тк есеј кај глувци, кои дале позитивни резултати со метаболна активација. Бидејќи резултатите на лимфома кај глувци не биле потврдени во понатамошни *in vitro* и *in vivo* тестови, третманот со remifentanil се смета дека не предизвикува генотоксична штета кај пациентите.

Карциногеност

Не се изведени долготрајни студии за карциногеност.

6. ФАРАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Листа на екципиенти

Глицин

Хидрохлорна киселина (за pH регулирање)

Натриум хидроксид (може да се користи за pH регулирање ако е потребно)

6.2. Инкомпатибилитет

Ultiva треба да се реконституира и раствора само со оние инфузиски раствори кои се препорачани (види секција 6.6).

Не треба да се реконституира, раствора или меша со рингеров лактат раствор за инјекции или рингеров лактат раствор и 5% глюкоза за инјекции.

Ultiva не треба да се меша со пропофол во истата инфузиска кеса пред администрација.

Не се препорачува администрација на Ultiva во истата интравенска линија со крв/серум/плазма. Неспецифичните естерази во крвните продукти може да доведат до хидролиза на remifentanil до неговиот неактивен метаболит.

Пред администрација Ultiva не треба да се меша со други терапевтски агенси.

6.3. Рок на употреба

Вијали:

1mg вијали - 18 месеци.

2mg вијали - 2 години.

Реконституиран раствор:

Хемиската и физичката стабилност на реконституираниот раствор биле демонстрирани за 24 часа на температура од 25°C. Од микробиолошка гледна точка, продуктот треба да се користи веднаш. Доколку веднаш не се искористи, во времето кое е препорачано за да се искористи и при услови кои се предвидени одговорноста ја превзема корисникот. Вообичаени услови за чување се не повеќе од 24 часа на температура од 2-8°C, освен ако реконституцијата не се одвивала во контролирани и валидирано асептични услови.



Збирен извештај за особините на лекот

Растворена солуција:

Сите растворени раствори на Ultiva инјекцијата/инфузија треба да се искористат веднаш. Секој неискористен раствор треба да се уништи.

6.4. Специјални мерки на претпазливост при чување-складирање

Да не се чува над 25° C.

За услови за чување по реконституција и дилуција види дел 6.3.

6.5. Природа и состав на пакувањето

Ultiva инјекција за интравенозна употреба е достапна како стаклена вијала направена од прозирно, Тип 1 стакло во согласност со Ph. Eur со бромобутил гумен затворувач и алуминиумски надворешен затворувач.

1 mg лиофилизиран прашок во 3 ml вијали, во пакување со 5 вијали
2 mg лиофилизиран прашок во 5 ml вијали, во пакување со 5 вијали

6.6. Специјални мерки за отстранување и употреба/пакување

Ultiva треба да се припрема за интравенско користење со додавање, соодветно 1 или 2 ml растворувач за да се постигне реконституиран раствор со концентрација од 1 mg/ml remifentanyl. Реконструираниот раствор е бистар, безбоен и практично без честици. По реконституција, треба визуелно да се провери производот (каде контејнерот тоа го дозволува) дали содржи честици, промена на бојата или оштетување на контејнерот. Отстранете го секој раствор каде такви дефекти се забележани. Реконституираните производи се само за единечна употреба. Секој неискористен лек треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

Ultiva не треба да се администрира со мануелно-контролирана инфузија без понатамошно разредување до концентрации од 20-250 µg/ml (50 µg/ml е препорачано разредување за возрасни, а 20-25 µg/ml за педијатриски пациенти од 1 година или повеќе).

Ultiva не треба да се администрира со TCI без понатамошно разредување (20 до 50 µg/ml е препорачаното разредување за TCI).

Растворувањето зависи од техничката способност на инфузионата направа и очекуваните барувањата на пациентот.

Еден од следиве i.v. раствори треба да се искористат за растворување:

Вода за инјекции

Гликоза 5% раствор за инјекција

Гликоза 5% и натриум хлорид 0,9% раствор за инјекција

Натриум хлорид 0,9% раствор за инјекција

Натриум хлорид 0,9% раствор за инјекција

По растворување, визуелно треба да се провери производот за да се осигура дека е бистар, безбоен, ослободен од честици и дека контејнерот е неоштетен. Отстранете го секој раствор каде се забележани овие дефекти.



Збирен извештај за особините на лекот

Покажано е дека кога се администрира преку проточен i.v. катетер Ultiva е компатибилна со следниве i.v. течности:

Рингеров лактат раствор за инјекција

Рингеров лактат и 5% гликоза раствор за инјекција.

Покажано е дека Ultiva е компатибилна со пропофол доколку се администрира преку проточен i.v. катетер.

Табелите 6-11 ги даваат правилата (принципите) за брзината на инфузија на Ultiva за мануелно-контролирана инфузија:

Табела 6. Брзина на инфузија на Ultiva за инјекција (ml/kg/h)

Брзина на доставување на лекот ($\mu\text{g/kg/мин}$)	Брзина на доставување на инфузија (ml/kg/h) за концентрација на растворот од			
	20 $\mu\text{g/ml}$ 1 mg/50 ml	25 $\mu\text{g/ml}$ 1mg / 40 ml	50 $\mu\text{g/ml}$ 1mg / 20 ml	250 $\mu\text{g/ml}$ 10 mg / 40 ml
0,0125	0.038	0,03	0,015	не се препорачува
0,025	0.075	0,06	0,03	не се препорачува
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

Табела 7. Брзина на инфузија (ml/h) на Ultiva за раствор со концентрација 20 $\mu\text{g/ml}$

Брзина на инфузија ($\mu\text{g/kg/мин}$)	Телесна тежина на пациентот (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



Збирен извештај за особините на лекот

Табела 8. Брзина на инфузија (ml/h) на Ultiva за раствор со концентрација 25 µg/ml

Брзина на инфузија (µg/kg/мин)	Телесна тежина на пациентот (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

Табела 9. Брзина на инфузија (ml/h) на Ultiva за раствор со концентрација 50 µg/ml

Брзина на инфузија (µg/kg/мин)	Телесна тежина на пациентот (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	

Табела 10. Брзина на инфузија (ml/h) на Ultiva за раствор со концентрација 250 µg/ml

Брзина на инфузија (µg/kg/мин)	Телесна тежина на пациентот (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



Збирен извештај за особините на лекот

Табела 11 обезбедува еквивалентни крвни концентрации на remifentanyl користејќи TCI пристап за различна мануелно контролирана инфузна брзина при состојба на рамнотежа:

Табела 11. Remifentanyl крвни концентрации (ng/ml) проценки користејќи го Минто (1997) Фармакокинетскиот модел кај машки пациент од 70 kg, 170 cm, 40 години за различна мануелно-контролирана инфузна брзина ($\mu\text{g/kg/min}$) при состојба на рамнотежа.

Инфузна брзина на Ultiva ($\mu\text{g/kg/min}$)	Крвни концентрации на remifentanyl (ng/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

АДМИНИСТРАТИВНИ ПОДАТОЦИ

7. **Носител на решение за ставање во промет**
Клинрес фармација д.о.о. Загреб, Претставништво во Република Македонија Скопје, ул. Арсо Мицков 29, 1060 Скопје, Р Македонија
8. **Број на решение за ставање во промет**
11-1898/2 од 20.06.2018 - Ultiva 1mg
11-1899/2 од 20.06.2018 - Ultiva 2mg
9. **Датум на прво решение за ставање во промет**
10.01.2005, 15-10271/04
10. **Датум на последна (делумна) ревизија на текстот**

