

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ultiva 1 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ultiva 5 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg remifentanila v obliki 1,1 mg remifentanilijevega klorida.

Ena viala vsebuje 5 mg remifentanila v obliki 5,5 mg remifentanilijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Sterilen, nepirogen, bel do sivo bel, liofiliziran prašek brez konzervansov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ultiva se uporablja kot analgetik pri uvedbi ali/in vzdrževanju splošne anestezije in pri nadaljevanju analgezije v pooperativnem obdobju, v prehodu na dolgotrajnejšo analgezijo.

Zdravilo Ultiva se uporablja za zagotavljanje analgezije in sedacije pri bolnikih starih 18 let in več, na oddelku za intenzivno medicino, ki so umetno ventilirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ultiva smejo uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in to le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo razpoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov ter ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z oživljanjem (CPR). Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in umetno ventiliranje pljuč.

Zdravilo Ultiva dajemo v neprekinjeni infuziji s pomočjo kalibrirane infuzijske naprave v pospešeni intravenski dovod (kateter) ali z namenskim intravenskim dovodom. Ta infuzijski dovod mora biti priključen na vensko kanilo ali v njeni neposredni bližini, da bi bil morebitni prazni prostor čim manjši (glejte poglavje 6.6, kjer so navedene dodatne informacije in tabele s primeri infuzijskih pretokov glede na telesno maso, kot pomoč pri odmerjanju zdravila Ultiva, glede na to, koliko anestezije potrebuje posamezni bolnik).

Paziti je potrebno, da ne pride do zapore ali prekinitve infuzijskega dovoda ter skrbeti za pravilno čiščenje po uporabi, tako da iz dovodov odstranimo vse ostanke zdravila Ultiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Ultiva je namenjeno le za intravensko uporabo in ga ne smemo dajati v obliki epiduralne ali intratekalne injekcije (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Ultiva je pri sobni temperaturi (25 °C) stabilno 24 ur po rekonstituciji in dodatnem redčenju do koncentracije 20 do 250 µg/ml z eno od naslednjih infuzijskih raztopin (priporočljiva koncentracija pri splošni anesteziji je 50 µg/ml za odrasle in 20-25 µg/ml za otroke od 1. leta starosti dalje):

- sterilizirana voda za injekcije,
- 5 % dekstroza za injekcije,
- 5 % dekstroza in 0,9 % natrijev klorid za injekcije,
- 0,9 % natrijev klorid za injekcije,
- 0,45 % natrijev klorid za injekcije.

4.2.1 Splošna anestezija

Aplikacija zdravila Ultiva mora biti individualizirana glede na bolnikov odziv.

4.2.1.1 Odrasli

Naslednja tabela navaja začetne injekcijske/infuzijske pretoke in razpone odmerkov:

NAVODILA ZA ODMERJANJE PRI ANESTEZIJI Z ZDRAVILOM ULTIVA

INDIKACIJA	ENKRATNI ODMEREK v bolusu (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min)	
		Začetni pretok	Razpon
Indukcija anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih	1 (vnos v ≥30 sekund)	0,5 do 1	—
Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih:			
- dušikov oksid (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
- izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
- propofol (začetni odmerek 100 µg/kg/min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
Anestezija pri spontanem dihanju	ni priporočljiv	0,04	0,025 do 0,1
Nadaljevanje analgezije takoj po operaciji	ni priporočljiv	0,1	0,025 do 0,2

Pri indukciji z zdravilom Ultiva v enkratnem odmerku čas dajanja ne sme biti krajši od 30 sekund.

Ob upoštevanju zgoraj priporočenih odmerkov, remifentanil znatno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgoraj navedenimi navodili, da preprečimo pregloboko anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Ni podatkov o priporočilih za odmerjanje drugih hipnotikov ob sočasni uporabi z remifentanilom.

Indukcija anestezije: zdravilo Ultiva moramo za indukcijo anestezije dajati skupaj s hipnotikom, kot je npr. propofol, tiopental ali izofluran. Infuzijski pretok pri dajanju zdravila Ultiva je lahko 0,5 do 1 µg/kg/min, z začetnim bolusom 1 µg/kg ali brez njega v ne manj kot 30 sekundah. Če endotrahealno intubacijo uvedemo vsaj 8 do 10 minut po začetku nastavitve infuzije z zdravilom Ultiva, bolusni odmerek ni potreben.

Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih: Po uvedbi endotrahealne intubacije je treba infuzijski pretok z zdravilom Ultiva zmanjšati v skladu z anestezijsko tehniko, kot navaja gornja tabela. Zaradi hitrega, a kratkotrajnega učinka zdravila Ultiva, lahko pretok dajanja v času anestezije vsaki 2 do 5 minut prilagajamo navzgor v 25 do 100 % stopnjah oz. navzdol v 25 do 50 % stopnjah ter tako dosežemo želeno stopnjo μ -opioidnega odziva. V odgovor na blago anestezijo lahko dovajamo dodatne počasne bolusne injekcije vsakih 2 do 5 minut.

Anestezija pri anesteziranih bolnikih, ki dihaljo spontano in imajo zavarovano dihalno pot (npr. anestezija z laringealno masko): Pri anesteziranih bolnikih, ki dihaljo spontano in imajo zavarovano dihalno pot, rado pride do dihalne stiske. Odmerek je treba skrbno prilagajati v skladu z bolnikovimi potrebami, včasih pa je potrebno uvesti podporno (mehansko) ventiliranje. Priporočljiv začetni infuzijski pretok za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki dihaljo spontano, je 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$ s prilagajanjem glede na učinek. Proučevali so razpon infuzijskih pretokov od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Bolusne injekcije niso priporočljive pri anesteziranih bolnikih, ki dihaljo spontano.

Zdravila Ultiva se ne sme uporabiti kot analgetika pri posegih, pri katerih bolniki ostanejo pri zavesti, ali pri katerih med posegom nimajo zavarovane dihalne poti.

Sočasna uporaba drugih zdravil: Remifentanil znižuje količino oz. odmerek inhaliranih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.5). Odmerki anestetikov, kot so izofluran, tiopenton, propofol in temazepam, se ob sočasni uporabi z remifentanilom znižajo do 75 %.

Navodila za prekinitev/nadaljevanje v neposrednem pooperativnem obdobju:

Navodila za prekinitev:

Ker zdravilo Ultiva zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Pri operativnih posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperativne bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Ultiva. Preteči mora dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže svojo maksimalno učinkovitost. Izbira analgetika mora biti ustrezna glede na kirurški poseg in stopnjo pooperativne nege.

Navodila za nadaljevanje v neposrednem pooperativnem obdobju:

Če pred zaključkom kirurškega posega ni bila vzpostavljena dolgotrajnejša analgezija, je dajanje zdravila Ultiva potrebno nadaljevati vse dotlej, dokler dolgotrajnejša analgezija ne doseže svojega maksimalnega učinka.

Smernice za zagotavljanje analgezije in sedacije pri umetno ventiliranih bolnikih na oddelku za intenzivno medicino so navedene v poglavju 4.2.3.

Pri bolnikih, ki dihaljo spontano, moramo infuzijski pretok zdravila Ultiva sprva zmanjšati do 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$. Infuzijski pretok lahko nato povečujemo ali zmanjšujemo po stopnjah, ki ne presegajo 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ vsakih 5 minut, da bi uravnovesili stopnjo analgezije in frekvenco dihanja pri bolniku. Zdravilo Ultiva smejo uporabljati v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in to pod strogim nadzorom oseb, ki so posebej usposobljene za razpoznavo in obvladovanje učinkov močnih opioidov na dihanje.

Pri bolnikih, ki dihaljo spontano, uporaba zdravila Ultiva v bolusni injekciji za obvladovanje bolečine v pooperativnem obdobju ni priporočljiva.

4.2.1.2 Otroci (1-12 let)

Sočasna aplikacija zdravila Ultiva z intravenskimi sredstvi za indukcijo anestezije ni podrobno proučena in se zato ne priporoča.

Za **vzdrževanje anestezije** se priporočajo naslednji odmerki zdravila Ultiva:

NAVODILA ZA ODMERJANJE PRI OTROCIH (1 -12 let starosti)

SOČASNI ANESTETIK	INJEKCIJA V BOLUSU (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min)	
		Začetni pretok	Običajni vzdrževalni pretok
Dušikov oksid (70 %)	1	0,4	0,4 do 3
Halotan (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
Sevofluran (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

Kadar se daje zdravilo Ultiva v obliki bolusne injekcije, čas dajanja **ne sme biti krajši od 30 sekund**. S kirurškim posegom se ne sme pričeti še najmanj 5 minut po začetku infuzije zdravila Ultiva, če ni bil sočasno dan bolusni odmerek. Za samo dajanje dušikovega oksida (70 %) z zdravilom Ultiva, se priporoča običajni vzdrževalni pretok med 0,4 in 3 µg/kg/min. Čeprav tega niso specifično proučevali, podatki na odraslih nakazujejo, da je 0,4 µg/kg/min primeren začetni pretok. Otroške bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerke prilagajati tako, da je dosežena primerna globina anestezije glede na kirurški poseg.

Sočasna uporaba drugih zdravil:

V zgoraj priporočenih odmerkih, remifentanil pomembno zniža odmerek hipnotika potrebnega za vzdrževanje anestezije. Da se izognemo pregloboki anesteziji, je potrebno izofluran, halotan in sevofluran aplicirati skladno z zgoraj navedenimi priporočili.

Na voljo ni podatkov o odmerjanju pri sočasni uporabi remifentanila z drugimi hipnotiki (glejte poglavje 4.2.1.1).

Navodila za oskrbo bolnikov v neposrednem pooperativnem obdobju

Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Ultiva: Ker zdravilo Ultiva zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Pri operativnih posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperativne bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Ultiva. Potrebno je zagotoviti dovolj časa za nastop terapevtskega učinka dolgo delujočih analgetikov. Izbiro analgetika (ov), odmerek in čas aplikacije je treba načrtovati v naprej, ter jih individualno prilagoditi vrsti kirurškega posega ter pričakovani stopnji pooperativne nege bolnika (glejte poglavje 4.4).

4.2.1.3 Novorojenčki in dojenčki (do 1 leta starosti)

Na voljo je malo podatkov iz kliničnih študij uporabe remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 1 leta starosti; glejte poglavje 5.1.). Ob upoštevanju razlik v telesni masi, je farmakokinetični profil remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih mlajših od 1 leta primerljiv s tistim pri odraslih (glejte poglavje 5.2.). Ker ni na voljo dovolj kliničnih podatkov, se uporabe zdravila Ultiva v tem starostnem obdobju ne priporoča.

Uporaba pri totalni intravenski anesteziji (TIVA): Na voljo je malo podatkov iz kliničnih študij uporabe remifentanila pri totalni intravenski anesteziji pri dojenčkih (glejte poglavje 5.1.). Na voljo ni dovolj kliničnih podatkov, da bi lahko naredili priporočila o odmerjanju.

4.2.2 Anestezija pri kirurških posegih na srcu

- Odrasli

NAVODILA ZA ODMERJANJE ZA ANESTEZIJO PRI KIRURŠKIH POSEGIH NA SRCU

INDIKACIJA	INJEKCIJA V BOLUSU (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min)	
		Začetni pretok	Običajni vzdrževalni pretok
Intubacija	Se ne priporoča	1	-
Vzdrževanje anestezije			
- Izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
- Propofol (začetni odmerek 50 µg/kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
- Nadaljevanje pooperativne analgezije pred odstranitvijo tubusa	Se ne priporoča	1	0 do 1

Indukcija anestezije: Po aplikaciji hipnotika za dosego izgube zavesti, je treba aplicirati zdravilo Ultiva z začetno hitrostjo pretoka infuzije 1 µg/kg/min. Uporaba bolusnih injekcij med uvajanjem anestezije pri bolnikih za operacijo na srcu ni priporočljiva. Z endotrahealno intubacijo se ne sme pričeti še najmanj 5 minut po začetku infuzije.

Vzdrževanje anestezije: Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost pretoka infuzije zdravila Ultiva prilagoditi potrebam bolnika. Če je potrebno, se lahko aplicira dodatne odmerke v bolusu. Bolnikom z visokim tveganjem, npr. tistim z oslabiljeno funkcijo ventriklov ali tistim, ki bodo imeli kirurški poseg na zaklopkah, se sme v bolusu dati maksimalno 0,5 µg/kg. Enaka priporočila za odmerjanje veljajo tekom izvajanja hipotermičnih kardiopulmonalnih kirurških posegov premostitve (»bypass«), (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil: V zgoraj priporočenih odmerkih, remifentanil pomembno zniža odmerek hipnotika potrebnega za vzdrževanje anestezije. Da se izognemo pregloboki anesteziji, je potrebno izofluran in propofol aplicirati skladno z zgoraj navedenimi priporočili. Ni podatkov o odmerjanju pri sočasni uporabi remifentanila z drugimi hipnotiki (glejte poglavje 4.2.1.1).

Navodila za oskrbo bolnikov v pooperativnem obdobju

Nadaljevanje dajanja zdravila Ultiva v pooperativnem obdobju za zagotavljanje analgezije pred odstranitvijo tubusa: Med transferom bolnika v pooperacijske prostore se priporoča vzdrževanje infuzije zdravila Ultiva z enako hitrostjo pretoka kot ob zaključku kirurškega posega. Ob prihodu v pooperacijske prostore je treba raven analgezije in sedacije bolnika skrbno nadzorovati in prilagajati hitrost pretoka infuzije zdravila Ultiva bolnikovim potrebam (glejte poglavje 4.2.3 za nadaljna navodila o oskrbi bolnikov na oddelku za intenzivno medicino).

Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Ultiva: Ker zdravilo Ultiva zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Še pred prenehanjem dajanja zdravila Ultiva mora bolnik pravočasno prejeti alternativni analgetik in sedativ, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Zato se priporoča, da so izbira zdravil(a), odmerek in čas aplikacije načrtovani še preden se bolnika preneha umetno ventilirati.

Navodila za prekinitev dajanja zdravila Ultiva: Zaradi hitrega prenehanja delovanja zdravila Ultiva so pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg na srcu, poročali o hipertenziji, drhtenju in bolečinah takoj po prekinitvi infuzije zdravila Ultiva (glejte poglavje 4.8). Za zmanjšanje tveganja nastanka tega pojava je treba zagotoviti ustrezno alternativno analgezijo (kot je opisano zgoraj) še pred zaključkom infuzije. Pretok infuzije je treba zmanjševati v 25 % stopnjah, v najmanj 10 minutnih časovnih intervalih vse do zaključka infuzije.

Pri ukinjanju podpornega umetnega ventiliranja se ne sme povečati infuzije zdravila Ultiva, sme se jo samo zmanjševati in po potrebi uvesti dodatni alternativni analgetik. Hemodinamične spremembe, kot so hipertenzija in tahikardija, je treba ustrezno zdraviti s primernimi zdravili.

Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba bolnika skrbno nadzorovati. Koristi ustrezne pooperativne analgezije je treba pretehtati glede na potencialno tveganje nastopa depresije dihanja zaradi opioidnega analgetika.

- **Otroci**

Na voljo ni dovolj podatkov za pripravo priporočil odmerjanja pri kirurških posegih na srcu.

4.2.3. Uporaba na oddelku za intenzivno medicino

- **Odrasli**

Zdravilo Ultiva se lahko uporablja za zagotavljanje analgezije in sedacije pri bolnikih z umetnim ventiliranjem pljuč, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno medicino. Sedativi se dodajajo v skladu s smernicami.

Učinkovitost in varnost zdravila Ultiva pri uporabi do tri dni so proučevali pri bolnikih na oddelku za intenzivno medicino v dobro kontroliranih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.2.3.2 in poglavje 5.2). Za daljše obdobje zdravljenja so iz kliničnih preskušanj na voljo le omejeni podatki. Zato uporabe zdravila Ultiva za obdobje daljše od 3 dni ne priporočamo.

Priporočeni začetni pretok infuzije zdravila Ultiva je 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Za dosego želene stopnje analgezije in sedacije se titrira pretok infuzije v stopnjah po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h). Časovni interval med posameznimi prilagajaji odmerka mora biti najmanj 5 minut. Stopnjo analgezije in sedacije je treba skrbno nadzorovati, redno spremljati in po potrebi prilagoditi pretok infuzije.

Če je pretok infuzije že 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) in želena stopnja sedacije ni dosežena, se priporoča uvedbo dajanja ustreznega sedativa (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba prilagajati za dosego želene ravni sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, se lahko nadalje povečuje pretok infuzije zdravila Ultiva v stopnjah po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Naslednje tabele povzemajo začetni infuzijski pretok ter običajni razpon odmerkov za zagotavljanje analgezije in sedacije pri posameznih bolnikih.

SMERNICE ZA ODMERJANJE ZDRAVILA ULTIVA PRI UPORABI NA ODDELKU ZA INTENZIVNO MEDICINO

Neprekinjena infuzija µg/kg/min (µg/kg/h)	
Začetna hitrost pretoka	Razpon
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,6)

Dajanja zdravila Ultiva bolnikom na oddelku za intenzivno medicino v bolusu se ne priporoča.

Pri sočasni uporabi zdravila Ultiva in sedativov je treba zmanjšati odmerke sedativov.

Priporočeni začetni odmerki sedativov, če so potrebni:

Sedativ	Bolus (mg/kg)	Pretok infuzije (mg/kg/h)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

Za omogočanje ustrezne ločene titracije posamičnega sedativa, se sedativov ne sme pripraviti v obliki ene mešanice v isti infuzijski vrečki.

Dodatna analgezija za umetno ventilirane bolnike v stimulacijskih posegih: Povečanje obstoječe hitrosti infuzijskega pretoka je lahko potrebno za zagotavljanje dodatne analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v stimulacijskih postopkih in/ali bolečih postopkih, kot je endotrahealna intubacija, prevezovanje ran in fizioterapija. Priporoča se vzdrževanje infuzijskega pretoka zdravila Ultiva 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) najmanj 5 minut pred pričetkom stimulacijskega posega. V pričakovanju povečane potrebe po analgeziji ali kot odgovor nanjo, se lahko nadaljnje prilagajanje odmerka izvaja na vsakih 2 do 5 minut v stopnjah po 25 % do 50 %. Za zagotavljanje dodatne analgezije pri stimulacijskih posegih, so aplicirali zdravilo Ultiva s povprečno hitrostjo infuzijskega pretoka 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) in maksimalno hitrostjo 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h).

Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Ultiva: Ker zdravilo Ultiva zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja, ne glede na trajanje infuzije, ne zasledimo več opioidnega učinka. Po dajanju zdravila Ultiva je treba računati z možnostjo tolerance in preobčutljivostjo za bolečinske dražljaje. Za preprečitev hiperanalgezije in pridruženih hemodinamskih sprememb morajo bolniki zato pred prekinitvijo dajanja zdravila Ultiva prejeti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Bolniki morajo alternativni analgetik in sedativ dobiti dovolj zgodaj, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Možna sredstva za analgezijo so dolgo delujoči peroralni, intravenski in lokalni analgetiki, ki jih daje medicinska sestra ali jih bolnik uporablja sam. Po zmanjšanju infuzije zdravila Ultiva je treba način dajanja teh zdravil vedno prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Priporočljivo je, da se zdravilo(a), odmerki in čas dajanja izbere že pred prekinitvijo dajanja zdravila Ultiva.

Navodila za odstranjevanje tubusa in prekinitev dajanja zdravila Ultiva: Za zagotavljanje nemotenega okrevanja po dajanju zdravila Ultiva, se priporoča titracija hitrosti pretoka infuzije zdravila Ultiva v stopnjah po 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) tekom 1 ure pred odstranitvijo tubusa.

Po odstranitvi tubusa je treba pretok infuzije zmanjševati v 25 % stopnjah, v najmanj 10 minutnih časovnih intervalih vse do zaključka infuzije. Pri ukinjanju podpornega umetnega ventiliranja se ne sme povečati infuzije zdravila Ultiva, sme se jo samo zmanjševati in po potrebi uvesti dodatni alternativni analgetik.

Po končanem dajanju infuzije, je treba intravensko kanilo izprazniti ali odstraniti, da se prepreči poznejši nenamerni vnos.

Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba pretehtati koristi ustrezne pooperativne analgezije glede na potencialno tveganje nastopa depresije dihanja zaradi opioidnega analgetika.

4.2.3.1. Intenzivna medicina – pediatrija

Na voljo ni podatkov o uporabi v pediatrični intenzivni medicini.

4.2.3.2. Intenzivna medicina - bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno s tistimi v postopku nadomestnega zdravljenja, ni potrebno prilagajanje zgoraj navedenih priporočenih odmerkov.

4.2.4 Posebne skupine bolnikov

4.2.4.1 Starejši (več kot 65 let)

Splošna anestezija: Prvi začetni odmerek remifentanila pri bolnikih po 65. letu starosti naj znaša polovico tistega, ki ga priporočajo za odrasle, nato pa odmerek prilagajamo glede na individualne bolnikove potrebe. Pri teh bolnikih so namreč opazili povečano občutljivost na farmakološke učinke remifentanila. Prilagajanje odmerka velja za vse faze anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in neposredno pooperativno analgezijo.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu: Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.2).

Intenzivna medicina: Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.3).

4.2.4.2 Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je treba odmerek zdravila Ultiva znižati do vrednosti, ki velja za idealno telesno maso, saj je bilo ugotovljeno, da sta očistek in prostorska porazdelitev remifentanila pri teh bolnikih bolj sorazmerna z idealno kot z dejansko telesno maso.

4.2.4.3. Ledvična okvara

Na podlagi do sedaj izvedenih raziskav, prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na oddelku za intenzivno medicino, ni potrebno.

4.2.4.4 Jetrna okvara

Študije izvedene na omejenem številu bolnikov z okvaro jeter ne utemeljujejo uvedbo posebnega režima odmerjanja. Vendar pa, so lahko bolniki s hujšo okvaro jeter nekoliko bolj dovzetni za depresivni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4). Te bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerek remifentanila prilagajati njihovim individualnim potrebam.

4.2.4.5 Nevrokirurgija

Omejene klinične izkušnje pri bolnikih z nevrokirurškimi posegi kažejo, da niso potrebna posebna navodila za odmerjanje.

4.2.4.6 Bolniki z ASA (American Society of Anaesthesiologists) klasifikacijo III/IV

Splošna anestezija: Ker pri bolnikih z ASA III/IV pričakujemo izrazitejši hemodinamični učinek močnih opioidov, je pri tej populaciji potrebna določena previdnost pri uporabi zdravila Ultiva. Zato je odmerek v začetku priporočljivo zmanjšati in ga kasneje prilagajati glede na učinek. Pri otrocih ni dovolj izkušenj za določitev odmerjanja.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu: Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte

poglavje 4.2.2).

4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti glicina je zdravilo Ultiva kontraindicirano za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte poglavje 5.3).

Preobčutljivost na učinkovino, druge analoge fentanila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Ultiva je kontraindicirano uporabljati kot samostojno zdravilo za indukcijo anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ultiva smejo uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in to le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo razpoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov ter ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z oživljanjem (CPR). Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in umetno ventiliranje pljuč.

Uporaba zdravila Ultiva pri bolnikih z umetnim ventiliranjem pljuč, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno medicino, ni priporočljiva za obdobje daljše od 3 dni.

Hitro prenehanje delovanja/Prehod na alternativno analgezijo

Ker zdravilo Ultiva zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Pri operativnih posegih, pri katerih je pričakovani pojav pooperativne bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Ultiva. Pri uporabi v enoti intenzivne nege je treba upoštevati možnost pojava tolerance, hiperalgezije in pridruženih hemodinamskih sprememb. Preden se dajanje zdravila Ultiva prekine, morajo bolniki prejeti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Potrebno je zagotoviti dovolj časa za nastop terapevtskega učinka dolgo delujočih analgetikov. Izbiro analgetika(ov), odmerka in časa aplikacije je treba načrtovati vnaprej, ter jih individualno prilagoditi vrsti kirurškega posega ter pričakovani stopnji pooperativne nege bolnika. Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba pretehtati koristi ustrezne pooperativne analgezije glede na potencialno tveganje nastopa depresije dihanja zaradi opioidnega analgetika.

Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na opioide iz druge skupine lahko pride do preobčutljivostne reakcije po dajanju remifentanila. Pri teh bolnikih je pri uporabi remifentanila potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Tveganja pri sočasni uporabi sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba zdravila Ultiva in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje s temi sedativi omejiti na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Če se odločite za sočasno predpisovanje zdravila Ultiva in sedativov, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Iz tega vidika se močno priporoča, da bolnike in njihove skrbnike seznanim s tem, da morajo biti pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje zdravljenja

V redkih primerih so se po nenadni prekinitvi uporabe remifentanila (zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju) pojavili simptomi, med drugim tahikardija, hipertenzija in agitiranost. V opisanih

primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi zdravila Ultiva ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

Otrplost mišic - preprečevanje in zdravljenje

Pri priporočenih odmerkih lahko pride do otrplosti mišic. Kot pri drugih opioidih je pojav mišične otrplosti povezan z odmerkom, načinom in hitrostjo dajanja. Zato infuzija v bolusu ne sme trajati manj kot 30 sekund.

Mišično otrplost, povzročeno po remifentanilu, moramo zdraviti z ustreznimi zdravili glede na klinično stanje bolnika. Prekomerno mišično otrplost, ki bi se pojavila ob indukciji anestezije, moramo zdraviti z nevro-muskularnimi blokatorji ali dodatnimi hipnotiki ali obojimi. Mišično otrplost, povezano z uporabo remifentanila kot analgetika, lahko zdravimo z ukinitvijo ali zmanjšanjem dovajanja remifentanila. Mišična otrplost popusti v nekaj minutah po ukinitvi infuzije remifentanila. Alternativno lahko uporabimo opioidni antagonist, vendar pa lahko zaradi tega pride do spremenjenega ali oslabljenega analgetičnega učinka remifentanila.

Depresija dihanja - preprečevanje in zdravljenje

Kot pri vseh močnih opioidih je popolna analgezija povezana z opazno depresijo dihanja. Zato smejo remifentanil uporabljati le v ustanovah, kjer je na razpolago ustrezna oprema za spremljanje in zdravljenje depresije dihanja. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z moteno dihalno funkcijo. Pojav depresije dihanja zahteva ustrezno ukrepanje, vključno s 50-% zmanjšanjem infuzijskega pretoka ali začasno ukinitvijo infuzije. V nasprotju z drugimi fentanilnimi analogi, remifentanil tudi po dolgotrajnejši aplikaciji ne povzroča ponavljajočih se depresij dihanja. Ker lahko na okrevanje v pooperativnem obdobju vplivajo mnogi dejavniki, je pomembno zagotoviti, da je bolnik pred odpustom iz prebujevalnice popolnoma prebujen in da spontano diha.

Učinki na srce in ožilje

Tveganje srčno-žilnih učinkov, npr. hipotenzije in bradikardije, ki lahko redko povzročijo asistolijo oz. zastoj srca (glejte poglavje 4.5 in 4.8) je mogoče zmanjšati s počasnejšim infundiranjem zdravila Ultiva ali odmerka sočasno uporabljenih anestetikov ali z uporabo intravenske tekočine, vazopresornih ali antiholinergičnih zdravil, kot je primerno.

Izčrpani, hipovolemični, hipotonični in starejši bolniki so dojemljivejši za kardiovaskularne učinke remifentanila.

Nenamerno dajanje

V mrtvem prostoru intravenskega dovoda ali kanile ali v obeh lahko ostane še zadostna količina zdravila Ultiva, da pri spiranju z intravensko raztopino ali drugim zdravilom povzroči depresijo dihanja, zastoj dihanja ali otrplost mišic, ali oboje. Temu se je mogoče izogniti z dajanjem zdravila Ultiva v intravensko linijo s hitrim pretokom ali v namensko intravensko linijo, ki jo po koncu dajanja zdravila Ultiva odstranite.

Novorojenčki/dojenčki (do 1 leta starosti)

Na voljo je malo podatkov o uporabi zdravila pri novorojenčkih/dojenčkih, mlajših od 1 leta starosti (glejte poglavji 4.2.1.3. in 5.1).

Zloraba zdravila

Kot ostali opioidi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se remifentanil ne presnavlja s plazemsko holinesterazo, ni pričakovati, da bi prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja ta encim.

Kot drugi opioidi tudi remifentanil znižuje količino oz. odmerke inhalacijskih ali intravensko danih

anestetikov kakor tudi benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.2). Pri nezmanjšanih odmerkih sočasno danih depresorjev centralnega živčnega sistema se lahko pri bolnikih zviša pojavnost neželenih učinkov, povezanih s temi zdravili.

Sedativi, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov s sedativi, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zvišuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednji živčni sistem. Pri sočasni uporabi morata biti odmere in trajanje omejena (glejte poglavje 4.4).

Kardiovaskularni učinki zdravila Ultiva (hipotenzija in bradikardija – glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8) so lahko še bolj izraženi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo še zdravila, ki zaviralno delujejo na srce, kot so beta adrenergični blokatorji in zaviralci kalcijevih kanalov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni ustreznih, kontroliranih raziskav pri nosečnicah. Zdravilo Ultiva se sme v nosečnosti uporabiti samo takrat, kadar pričakovana korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se remifentanil izloča v materino mleko. Vendar pa se v materino mleko izločajo analogi fentanila, in so v mleku podgan, ki so prejele odmere remifentanila, našli remifentanilu sorodne snovi. Zato naj doječe matere po prejemu remifentanila prekinejo dojenje za 24 ur.

Rojevanje in porod

Za uporabo remifentanila med porodom in carskim rezom ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili uporabo. Znano je, da remifentanil prehaja skozi placentno pregrado ter da analogi fentanila lahko pri otroku povzročijo depresijo dihanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po anesteziji z remifentanilom bolnik ne sme voziti motornih vozil ali upravljati strojev. Zdravnik določi, kdaj je bolnik ponovno sposoben za te dejavnosti. Priporoča se, da ima bolnik ob odpustu iz bolnišnice spremstvo ter da se izogiba pitju alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostnejši neželeni učinki remifentanila so v direktni povezavi s farmakologijo μ -opioidnih agonistov. Neželeni pojavi izzvenijo v nekaj minutah po prenehanju dajanja ali zmanjšani hitrosti dajanja zdravila Ultiva. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki (< 10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Redki:

O alergijskih reakcijah vključno z anafilakso so poročali pri bolnikih, ki so skupaj s zdravilom Ultiva prejeli še vsaj en anestetik.

Psihiatrične motnje

Neznana:

odvisnost od zdravila

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:	otrplost skeletnih mišic
Redki:	sedacija (med prebujanjem po splošni anesteziji)
Neznana:	konvulzije

Srčne bolezni

Pogosti:	bradikardija
Redki:	O asistoliji/zastoju srca, običajno s predhodno bradikardijo, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil v povezavi z drugimi anestetiki.
Neznana:	atrioventrikularni blok

Žilne bolezni:

Zelo pogosti:	hipotenzija
Pogosti:	pooperativna hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti:	akutna depresija dihanja, apneja
Občasni:	hipoksija

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:	slabost, bruhanje
Občasni:	zaprtost

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti:	pruritus
----------	----------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	pooperativno drhtenje
Občasni:	pooperativne bolečine
Neznana:	toleranca (neodzivnost) na zdravilo

Prenehanje zdravljenja

V redkih primerih so se po nenadni prekinitvi uporabe remifentanila (zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju) pojavili simptomi, med drugim tahikardija, hipertenzija in agitiranost (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Tako kot pri vseh močnih opioidnih analgetikih se tudi pri remifentanilu preveliko odmerjanje odraža v podaljšanju njegovih farmakološko predvidljivih učinkov. Zaradi izredno kratkotrajnega delovanja zdravila Ultiva je možnost nastopa škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na čas neposredno po vnosu zdravila. Odziv na prekinitev je hiter in se stanje povrne na normalo v 10 minutah.

V primeru prevelikega odmerjanja oz. suma, da gre za prevelik odmerek, prekinite dajanje zdravila Ultiva, vzdržujte prehodnost dihalnih poti, začnite z mehansko ali nadzorovano ventilacijo s kisikom in vzdržujte ustrezno kardiovaskularno funkcijo. Če je depresija dihanja povezana z mišično otrplostjo, bo morda potreben nevromuskularni blokator, ki bo olajšal izvajanje dihalne podpore z respiratorjem. Po potrebi lahko uporabite intravenske tekočine in vazopresivna sredstva za korekcijo znižanega krvnega tlaka, kot tudi ostale podporne ukrepe.

Močno depresijo dihanja in mišično otrplost zdravimo z intravenskim dajanjem opioidnih antagonistov, kot je nalokson, ki je specifičen antidot. Malo verjetno je, da je trajanje depresije dihanja po prekomernem odmerjanju zdravila Ultiva daljše od trajanja učinka opioidnega antagonista.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni anestetiki. Oznaka ATC: N01A H06.

Remifentanil je selektivni μ -opioidni agonist s hitrim pričetkom delovanja in kratkotrajnim učinkom. Učinku remifentanila na μ -opioidnih receptorjih nasprotujejo narkotični antagonisti, kot je npr. nalokson.

Testi za ugotavljanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih niso pokazali zvišanih vrednosti histamina po aplikaciji do 30 $\mu\text{g/kg}$ remifentanila v bolusu.

Novorojenčki/dojenčki (mlajši od 1 leta)

Opravljen je bila randomizirana (razmerje 2:1, remifentanil:halotan), odprta multicentrična študija vzporednih skupin; zajela je 60 novorojenčkov in dojenčkov, starih ≤ 8 tednov (povprečje 5,5 tedna) z oceno splošnega zdravstvenega stanja I-II po ASA klasifikaciji, ki so jim naredili piloromiotomijo. Študija je primerjala učinkovitost in varnost remifentanila (kot 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ v uvedni stalni infuziji ter z dodatnimi odmerki ali spremembo hitrosti infundiranja, kot je bilo potrebno) in halotana (uporabljenega kot 0,4 % z dodatnimi povečanji, kot je bilo potrebno). Vzdrževanje anestezije je bilo doseženo z dodatno uporabo 70 % dušikovega oksida (N_2O) in 30 % kisika. Časi okrevanja so bili v skupini, ki je dobila remifentanil, boljši kot v skupini, ki je dobila halotan (razlika ni bila statistično značilna).

Uporaba totalne intravenske anestezije (TIVA) - otroci, stari od 6 mesecev do 16 let

V otroški kirurgiji so TIVA z remifentanilom primerjali z inhalacijsko anestezijo v treh randomiziranih, odprtih študijah. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici.

Kirurški poseg	Starost (leta), (n)	Študijski pogoji (vzdrževanje)	Ekstubacija (min) (povprečje (standardni odklon))
Operacije v spodnjem delu trebuha/urološke operacije	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0-1,5 MAC) in remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
ORL-operacije	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalacijska anestezija: mešanica desflurana (1,3 MAC) in N ₂ O	9,4 (2,9) Ni značilno
Splošne operacije ali ORL-operacije	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min)	Primerljivi ekstubacijski čas (na podlagi maloštevilnih podatkov)
		Inhalacijska anestezija: mešanica sevoflurana (1-1,5 MAC) + N ₂ O	

V študiji operacij spodnjega dela trebuha/uroloških operacij, pri katerih so primerjali kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo remifentanil/sevofluran, se je hipotenzija pojavila značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/sevofluran, bradikardija pa značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/propofol. V študiji ORL-operacij, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo desfluran/dušikov oksid, so v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi zabeležili značilno večjo srčno frekvenco pri bolnikih, ki so dobili kombinacijo desfluran/dušikov oksid, kot med bolniki, ki so dobili kombinacijo remifentanil/propofol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Koncentracije remifentanila v krvi so sorazmerne z odmerkom, danim v priporočenem razponu. Ob vsakem povešanju infuzijskega pretoka za 0,1 µg/kg/min koncentracije remifentanila v krvi porastejo za 2,5 ng/ml.

Porazdelitev

Osrednji volumen porazdelitve je 100 ml/kg in volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju je 350 ml/kg. Vezava remifentanila na plazemske beljakovine je približno 70 %.

Biotransformacija

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo nespecifične esterase v krvi in tkivih. Rezultat presnove remifentanila je nastanek metabolita karboksilne kisline (4600-krat manjša učinkovitost od remifentanila pri psih). Študije na ljudeh kažejo, da so vsi farmakološki učinki povezani z matično spojino (remifentanilom). Učinkovitost metabolita pri ljudeh torej ni klinično pomembna. Razpolovna doba tega metabolita pri zdravi odrasli osebi je 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se preko ledvic izloči 95 % primarnega metabolita remifentanila v približno 7 do 10 urah. Remifentanil ni substrat plazemske holinesteraze.

Izločanje

Po aplikaciji priporočenih odmerkov remifentanila pade njegova učinkovitost na polovico v 3 do 10 minutah. Povprečni očistek remifentanila pri mladih zdravih odraslih osebah je 40 ml/min/kg.

Prenos prek placente in mleka

Študije prenosa remifentanila prek placente pri podganah in zajcih so pokazale, da remifentanil (in/ali njegovi metaboliti) vpliva(jo) na rast in razvoj mladičev. Remifentanilu sorodne učinkovine prehajajo

v mleko doječih podgan. Klinična študija pri človeku je pokazala, da je koncentracija remifentanila v krvi ploda dosegala približno 50 % koncentracije, ki so jo namerili v materini krvi. Arterio-vensko razmerje koncentracij remifentanila pri plodu je znašalo približno 30 %, kar kaže na presnavljanje remifentanila pri novorojenčku.

Posebne skupine bolnikov

Anestezija pri kirurškem posegu na srcu

Pri hipotermičnem (28 °C) kardiopulmonalnem posegu premostitve (»bypass«), je očistek remifentanila zmanjšan za približno 20 %. Znižanje telesne temperature zmanjša očistek izločanja in sicer za 3 % na stopinjo celzija.

Ledvična okvara

Hitro okrevanje po sedaciji in analgeziji z remifentanilom je neodvisno od stanja delovanja ledvic.

Farmakokinetika zdravila ni pomembno spremenjena pri bolnikih z različno stopnjo okvare delovanja ledvic, vključno z uporabo zdravila do 3 dni pri bolnikih na oddelku za intenzivno medicino.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic je zmanjšan očistek metabolita karboksilne kisline. Pri nekaterih bolnikih na oddelku za intenzivno medicino z zmerno do hudo okvaro delovanja ledvic lahko koncentracija metabolita karboksilne kisline preseže 250-kratni nivo remifentanila v stanju ravnotežja. Klinični podatki kažejo, da akumulacija metabolita pri teh bolnikih ne povzroči klinično pomembnih učinkov vezanih na μ -opioidne receptorje tudi po dajanju infuzije zdravila do 3 dni.

Ni dokazov, da se remifentanil izloča med nadomestnim zdravljenjem ledvic.

Tekom hemodialize se izloči najmanj 30 % metabolita karboksilne kisline.

Jetrna okvara

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali med samo nehepatično fazo med presaditvijo ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj dovzetni za depresivni učinek remifentanila na dihanje. Take bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerke remifentanila prilagajati njihovim individualnim potrebam.

Otroci

Pri manjših otrocih sta povprečni očistek remifentanila in volumen porazdelitve remifentanila v ravnotežju povečana in se zmanjšata na vrednost mladih zdravih odraslih do 17. leta. Razpolovni čas izločanja remifentanila pri novorojenčkih se pomembno ne razlikuje od tistega pri mladih zdravih odraslih. Sprememba analgetičnega učinka po spremembi hitrosti infuzijskega pretoka je hitra in podobna tisti pri mladih zdravih odraslih. Ob upoštevanju razlik v telesni masi je farmakokinetika metabolita karboksilne kisline pri otrocih, starih od 2 do 17 let, podobna kot pri odraslih.

Starejši

V primerjavi z mladimi bolniki je pri starejših (> 65 let) očistek remifentanila nekoliko zmanjšan. Farmakodinamična aktivnost remifentanila se s starostjo zvišuje. Starostniki imajo remifentanil EC50 za formacijo δ valov na elektroencefalogramu (EEG) za 50 % nižje kot mlajši bolniki, zato je treba prvi začetni odmerek remifentanila pri starostnikih znižati za 50 %, nato pa ga prilagajati bolnikovim individualnim potrebam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Po enkratnem velikem odmerku remifentanila v obliki bolusa so opazili pričakovane znake μ -opioidne intoksikacije pri ne-ventiliranih miših, podganah in psih. V teh študijah je primerek najboljčutljivejše vrste, podgani samec, preživel po odmerku 5 mg/kg. Pri psih so s hipoksijo

povzročene možganske mikrokrvavitve izzvenele v 14 dneh po zaključku odmerjanja.

Toksičnost po večkratnih odmerkih

Bolusni odmerki remifentanila so pri podganah in psih, ki niso bili ventilirani, povzročili v vseh skupinah depresijo dihanja, ter pri psih reverzibilne mikrokrvavitve v možganih. Nadaljne raziskave so pokazale, da so mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso specifične za remifentanil. Možganskih mikrokrvavitev niso opazili v študijah z infuzijo pri ne-ventiliranih psih in podganah, ker so bile te študije izvedene z odmerki, ki niso povzročili hude depresije dihanja.

Na podlagi predkliničnih študij lahko sklepamo, da sta depresija dihanja in z njim povezane posledice najbolj verjetni vzrok potencialno resnih neželenih dogodkov pri ljudeh.

Intratekalna aplikacija raztopine glicina (brez remifentanila) je pri psih povzročila vznemirjenost, bolečine, disfunkcijo zadnjih okončin ter izgubo koordinacije. Te učinke pripisujejo glicinski komponenti. Zaradi boljše puferske sposobnosti krvi, hitrejšega redčenja in nizke koncentracije glicina v zdravilu Ultiva, ti podatki niso klinično pomembni za intravensko uporabo zdravila Ultiva.

Študije reprodukcijske toksičnosti

Po vsakodnevem dajanju injekcije remifentanila najmanj 70 dni, se je zmanjšala plodnost podganjih samcev. Plodnost podganjih samic ni bila prizadeta. Teratogenih učinkov niso opazili pri podganah in zajcih. Dajanje remifentanila podganam v poznem obdobju gestacije in v obdobju laktacije ni bistveno vplivalo na preživetje, razvoj ali reproduktivne sposobnosti F₁ generacije.

Genotoksičnost

V seriji *in vivo* ter *in vitro* preizkusov genotoksičnosti remifentanil ni dal pozitivnih rezultatov, razen pri *in vitro* testu na limfomu miši, kjer je bil pozitiven rezultat metabolične aktivacije. Ker testov na limfomu miši ne moremo potrditi z nadaljnimi *in vivo* ter *in vitro* testi, se smatra, da zdravljenje z remifentanilom ne predstavlja nevarnosti genotoksičnosti za bolnike.

Karcinogenost

Dolgotrajne študije karcinogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Ultiva se lahko rekonstituira in redči samo s priporočenimi infuzijskimi raztopinami (glej Navodila za pripravo in ravnanje).

Zdravila Ultiva ne smemo rekonstituirati, redčiti ali mešati z Ringer laktatno raztopino za injekcije ali z Ringer laktatno raztopino in 5 % raztopino dekstroze za injekcije.

Zdravila Ultiva ne smemo mešati s propofolom v isti infuzijski vrečki pred dajanjem.

Dajanje zdravila Ultiva v intravenski infuziji skupaj s krvjo/serumom/plazmo ni priporočljivo. Nespecifične esterase v izdelkih iz krvi lahko privedejo do hidrolize remifentanila v neaktivni metabolit.

Zdravila Ultiva pred uporabo ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viale po 1 mg – 18 mesecev

Viale po 5 mg – 3 leta

Rekonstituirana raztopina zdravila Ultiva je kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri sobni temperaturi (25 °C). Ker pa zdravilo Ultiva ne vsebuje antimikrobnih konzervansov, moramo paziti, da bo pripravljena raztopina sterilna. Rekonstituirano raztopino moramo porabiti takoj, morebitno neporabljeno količino pa zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C!

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v steklene viale z volumnom 3 ml (Ultiva 1 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje) ali 10 ml (Ultiva 5 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje) z gumijasto zaporko z zaščitno aluminijsko prevleko.

Velikosti pakiranja:

škafila s 5 x 3 ml vialami po 1 mg remifentanila (v obliki liofilizata).

škafila s 5 x 10 ml vialami po 5 mg remifentanila (v obliki liofilizata).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Ultiva je treba pripraviti za intravensko uporabo z dodajanjem ustrezne količine vehikla, 1 ml ali 5 ml, tako da ima pripravljena raztopina, ki je bistra, brezbarvna in ne vsebuje delcev, koncentracijo približno 1 mg/ml remifentanila. Pripravljeno raztopino je potrebno pregledati (na mestih, kjer vsebnik to dopušča) in se prepričati, da je bistra, brezbarvna in ne vsebuje delcev. Pripravljena raztopina je namenjena le za enkratno uporabo.

To raztopino se sme uporabiti samo po nadaljnjem redčenju do koncentracije 20 do 250 µg/ml (priporočena koncentracija po redčenju za odrasle je 50 µg/ml in 20-25 µg/ml za otroke od 1. leta starosti dalje) z eno od naslednjih infuzijskih raztopin:

- sterilizirana voda za injekcije
- 5 % dekstroza za injekcije
- 5 % dekstroza in 0,9 % natrijev klorid za injekcije
- 0,9 % natrijev klorid za injekcije
- 0,45 % natrijev klorid za injekcije.

Izkazalo se je, da je zdravilo Ultiva kompatibilno z naslednjimi infuzijskimi raztopinami, kadar ga dajemo v delujoči intravenski kateter:

- Ringer laktatna raztopina za injekcije
- Ringer laktatna raztopina in 5 % dekstroza za injekcije.

Izkazalo se je, da je zdravilo Ultiva kompatibilno s propofolom, kadar ga dajemo v intravenski kateter s pretokom.

Naslednje tabele navajajo smernice za infuzijske pretoke pri dajanju zdravila Ultiva:

Tabela 1: Infuzijski pretoki zdravila Ultiva za injekcije (ml/kg/h)

Dotok zdravila ($\mu\text{g/kg/min}$)	Infuzijski dotok (ml/kg/h) pri navedenih koncentracijah raztopine			
	20 $\mu\text{g/ml}$ 1 mg/50 ml	25 $\mu\text{g/ml}$ 1 mg/40 ml	50 $\mu\text{g/ml}$ 1 mg/20 ml	250 $\mu\text{g/ml}$ 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	ni priporočljivo
0,025	0,075	0,06	0,03	ni priporočljivo
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 2: Infuzijski pretoki zdravila Ultiva za injekcije (ml/h) pri koncentraciji raztopine 20 $\mu\text{g/ml}$

Infuzijski pretok ($\mu\text{g/kg/min}$)	Bolnikova telesna masa (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 3: Infuzijski pretoki zdravila Ultiva za injekcije (ml/h) pri koncentraciji raztopine 25 $\mu\text{g/ml}$

Infuzijski pretok ($\mu\text{g/kg/min}$)	Bolnikova telesna masa (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	5,4	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	10,8	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabela 4: Infuzijski pretoki zdravila Ultiva za injekcije (ml/h) pri koncentraciji raztopine 50 µg/ml

Infuzijski pretok (µg/kg/min)	Bolnikova telesna masa (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 5: Infuzijski pretoki zdravila Ultiva za injekcije (ml/h) pri koncentraciji raztopine 250 µg/ml

Infuzijski pretok (µg/kg/min)	Bolnikova telesna masa (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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/01579/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja: 09. 07. 1998

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 04. 09. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 09. 2018