

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ultiva[®], 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

Ultiva[®], 2 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

Ultiva[®], 5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 fiolka preparatu zawiera odpowiednio:

1 mg *Remifentanilum* (remifentanyl) w postaci chlorowodorku remifentanylu

2 mg *Remifentanilum* (remifentanyl) w postaci chlorowodorku remifentanylu

5 mg *Remifentanilum* (remifentanyl) w postaci chlorowodorku remifentanylu

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

Liofilizowany proszek białawej barwy, jałowy, bez endotoksyn i konserwantów.

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór preparatu Ultiva jest przejrzysty i bezbarwny; zawiera 1 mg/ml remifentanylu w postaci chlorowodorku remifentanylu.

Preparat Ultiva jest dostępny w szklanych fiolkach zawierających 1 mg, 2 mg lub 5 mg remifentanylu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Ultiva wskazany jest jako środek analgetyczny do stosowania podczas wprowadzania i (lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego podczas zabiegów chirurgicznych (w tym kardiochirurgicznych) oraz do leczenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym u pacjentów znajdujących się pod ścisłą opieką medyczną przed zastosowaniem długo działających leków przeciwbólowych.

Preparat Ultiva jest wskazany do zapewnienia znieczulenia i sedacji pacjentom mechanicznie wentylowanym w oddziałach intensywnej terapii.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Ultiva może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie krążenia i oddychania u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych działań silnych opioidów, prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.

Preparat Ultiva w ciągłym wlewie należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do wlewu o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego leku. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylniej w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz dalej w celu uzyskania dalszych informacji, włącznie z tabelami zawierającymi przykłady szybkości wlewu w zależności od masy ciała, w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki preparatu Ultiva u pacjentów wymagających podawania leków anestetycznych).

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika. Po zakończeniu wlewu należy zwrócić również uwagę na odpowiednie przepłukanie cewnika w celu usunięcia zalegającego preparatu Ultiva (patrz pkt 4.4).

Preparat Ultiva przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Preparatu nie wolno podawać we wstrzyknięciach zewnątrzoponowych i podopajczynówkowych (patrz pkt 4.3).

Przygotowanie roztworu

Do fiolki zawierającej preparat należy dodać odpowiednio 1, 2 lub 5 ml jednego z zalecanych poniżej płynów dożylnych, aby otrzymać roztwór remifentanylu o stężeniu 1 mg/ml. Do przygotowania dalszych rozcieńczeń preparatu (20 do 250 µg/ml) zaleca się stosowanie następujących płynów dożylnych:

- woda do wstrzykiwań,
- roztwór 5% glukozy do wlewów,
- roztwór 5% glukozy i roztwór 0,9% chlorku sodu do wlewów,
- roztwór 0,9% chlorku sodu do wlewów,
- roztwór 0,45% chlorku sodu do wlewów.

Przygotowany roztwór i dalsze rozcieńczenia są trwałe przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Zaleca się stosowanie następujących rozcieńczeń: dorośli 50 µg/ml, dzieci w wieku ≥ 1 roku życia 20-25 µg/ml.

Aby uzyskać dodatkowe informacje patrz: Instrukcja dotycząca użytkowania leku (tabele).

Dawkowanie remifentanylu musi być zindywidualizowane w zależności od reakcji pacjenta. Nie zaleca się stosowania remifentanylu jako jedyne go środka w znieczuleniu ogólnym.

Znieczulenie ogólne

Dorośli:

Poniższa tabela przedstawia początkowe szybkości wlewu i zalecany zakres dawki dla dorosłych:

TABELA 1
ZNIECZULENIE OPARTE O REMIFENTANYL
ZALECANE DAWKOWANIE DLA DOROSŁYCH

WSKAZANIE	POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE (µg/kg mc.)	WLEW CIĄGŁY (µg/kg mc./min)	
		Początkowa szybkość wlewu	Zakres
Wprowadzenie do znieczulenia u wentylowanych pacjentów (indukcja)	1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund)	0,5 do 1	—
Podtrzymanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów:			
- podtlenek azotu (66%)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
- izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
- propofol (dawka początkowa 100 µg/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
Znieczulenie z oddechem własnym	nie zalecany	0,04	0,025 do 0,1
Kontynuacja analgezji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym	nie zalecany	0,1	0,025 do 0,2

Gdy remifentanyl podaje się jako pojedyncze wstrzyknięcie podczas wprowadzania do znieczulenia, powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć zbyt głębokiego znieczulenia (patrz: Leczenie skojarzone oraz Tabela 1).

Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania środków anestetycznych innych niż wymienione powyżej, stosowanych jednocześnie z remifentanyleniem.

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

Preparat Ultiva podczas wprowadzania do znieczulenia należy podawać wraz ze środkiem anestetycznym, takim jak propofol, tiopental czy izofluran.

Podawanie preparatu Ultiva po środku anestetycznym zmniejsza możliwość wystąpienia sztywności mięśniowej.

Preparat Ultiva może być podawany we wlewie z szybkością 0,5 do 1 µg/kg mc./min wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 µg/kg mc., trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Początkowe pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu wlewu preparatu Ultiva.

Podtrzymanie znieczulenia

Po intubacji dotchawiczej szybkość wlewu preparatu Ultiva należy zmniejszyć, w zależności od metody znieczulenia, wg wskazań w tabeli powyżej. Ze względu na szybkie rozpoczęcie działania i krótki okres działania remifentanyl, aby uzyskać pożądaną reakcję receptora μ -opiodowego, szybkość wlewu należy regulować zwiększając ją o 25-100% lub zmniejszając o 25-50% co 2 do 5 minut. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia lek można podać dodatkowo w pojedynczym wstrzyknięciu co 2 do 5 minut.

Znieczulenie z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta

W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu.

Zalecana początkowa szybkość wlewu do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia wynosi 0,04 $\mu\text{g/kg mc./min}$; można ją dostosowywać w zależności od pożądanego efektu. Zostało przebadane zastosowanie szybkości wlewu w zakresie od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$.

Nie zaleca się podawania leku w pojedynczym wstrzyknięciu.

Kontynuacja w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

W sytuacji, kiedy przed zakończeniem zabiegu operacyjnego nie podano leku przeciwbólowego o długim czasie działania, może zaistnieć w bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczność kontynuowania analgezji przy użyciu preparatu Ultiva. Kontynuowanie podawania preparatu Ultiva powinno trwać do czasu, kiedy długo działający lek analgetyczny osiągnie maksymalny efekt terapeutyczny.

U pacjentów wentylowanych szybkość wlewu powinna być właściwa do uzyskania pożądanego efektu.

U pacjentów oddychających spontanicznie szybkość wlewu preparatu Ultiva należy początkowo zmniejszyć do 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$. Szybkość wlewu może być następnie zwiększona lub zmniejszona, jednak nie więcej niż o 0,025 $\mu\text{g/kg mc./min}$ w odstępach 5-minutowych, dla uzyskania u pacjenta optymalnego efektu przeciwbólowego i częstości oddechów.

Preparat Ultiva należy stosować jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności krążeniowo-oddechowej.

Preparat Ultiva może być podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych efektów związanych z wpływem silnych opiodów na czynność oddechową.

Nie zaleca się stosowania preparatu Ultiva w pojedynczym wstrzyknięciu w celu leczenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów oddychających spontanicznie.

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania preparatu Ultiva

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanyl resztkowa aktywność opiodowa ustępuje w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem lub natychmiast po odstawieniu preparatu Ultiva. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku analgetycznego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy dla zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.

Leczenie skojarzone

Remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych środków anestetycznych lub zmniejszenie dawek dożylnych środków anestetycznych i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz pkt 4.5). Dawki następujących środków stosowanych w znieczuleniu: izofluranu, tiopentalu, propofolu i temazepamu zmniejszane były nawet do 25% pierwotnej ilości, gdy preparaty te podawano równocześnie z remifentanylem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 1-12 lat:

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

Nie ma wystarczających danych, aby określić zalecane dawkowanie w tej grupie wiekowej.

Podtrzymanie znieczulenia

TABELA 2
ZNIECZULENIE OPARTE O REMIFENTANYL
ZAŁECANE DAWKOWANIE DLA DZIECI W WIEKU 1 – 12 LAT

Jednocześnie stosowane leki anestetyczne*	pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu µg/kg mc.	ciągły wlew remifentanylu µg/kg mc./min	
		dawka początkowa	typowe dawki podtrzymujące
halotan (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

* w mieszaninie tlenu z podtlenkiem azotu w proporcji 1:2

Jeśli preparat Ultiva podawany jest w pojedynczym wstrzyknięciu, to powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund. Zabieg można rozpocząć nie wcześniej niż po 5 minutach od rozpoczęcia wlewu remifentanylu, jeżeli nie towarzyszyło mu podanie leku w pojedynczym wstrzyknięciu. Należy monitorować stan dziecka i dostosowywać wielkość dawki do głębokości znieczulenia wymaganego dla danej procedury chirurgicznej.

Leczenie skojarzone

W zalecanych powyżej dawkach remifentanyl istotnie zmniejsza ilość środków anestetycznych wymaganych dla podtrzymania znieczulenia ogólnego. Aby uniknąć zbyt głębokiego znieczulenia pacjenta izofluran, halotan i sewofluran należy podawać w zaleconych dawkach opisanych w tabeli 2.

Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz pkt 4.2: Znieczulenie ogólne - Dorośli, leczenie skojarzone).

Wskazówki dotyczące leczenia pacjenta w okresie bezpośrednio pooperacyjnym/Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania preparatu Ultiva:

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania preparatu Ultiva po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało resztkowe działanie.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem preparatu Ultiva.

Należy zapewnić wystarczający czas umożliwiający osiągnięcie efektu terapeutycznego przez dłużej działające leki analgetyczne. Dobór leku(ów), dawki oraz czas podania powinny być wcześniej zaplanowane i indywidualnie dostosowane w sposób właściwy dla zabiegu chirurgicznego i do zakresu spodziewanej opieki pooperacyjnej (patrz pkt 4.4).

Noworodki / niemowlęta (wiek < 1 roku życia):

Farmakokinetyka remifentanylu u noworodków / niemowląt (w wieku < 1 roku życia) jest podobna do obserwowanej u dorosłych, po przyjęciu poprawki na różnicę w masie ciała. Jednakże brak jest wystarczających danych klinicznych aby sprecyzować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie wiekowej.

Kardioanestezja

Dorośli:

TABELA 3
ZALECENIA DOTYCZĄCE DAWKOWANIA W KARDIOANESTEZJI

wskazanie	pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu μg/kg mc.	ciągły wlew remifentanylu μg/kg mc./min	
		początkowa szybkość podawania remifentanylu	zakres szybkości podawania remifentanylu
intubacja	nie zalecane	1	-
podtrzymanie znieczulenia			
• izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• propofol (dawka początkowa 50 μg/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja znieczulenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem	nie zalecane	1	0 do 1

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

Po podaniu środka anestetycznego i uzyskaniu u pacjenta stanu zniesienia świadomości należy rozpocząć podawanie remifentanylu z początkową szybkością 1 μg/kg mc./min. Nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczych wstrzyknięciach w czasie wprowadzania do znieczulenia pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych. Intubacji dotchawiczej nie należy przeprowadzać przed upływem 5 minut od rozpoczęcia wlewu.

Podtrzymanie znieczulenia

Po zaintubowaniu szybkość wlewu remifentanylu powinna zostać dostosowana do potrzeb pacjenta. W razie potrzeby można dodatkowo stosować pojedyncze wstrzyknięcia remifentanylu. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, jak na przykład z zaburzoną czynnością komór, nie zaleca się przekraczania w pojedynczym wstrzyknięciu dawki 0,5 μg/kg mc. Zalecenia te dotyczą również osób operowanych w warunkach hipotermii z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (patrz: Farmakokinetyka – kardioanestezja).

Leczenie skojarzone

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, koniecznego do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć zbyt głębokiego znieczulenia.

Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz: Dorośli – Leczenie skojarzone).

Kontynuacja znieczulenia w okresie pooperacyjnym przed rozintubowaniem pacjenta

Podczas transportu pacjenta do oddziału pooperacyjnego zaleca się kontynuowanie podawania remifentanylu we wlewie w ostatniej dawce z okresu zabiegu operacyjnego. Z chwilą przybycia pacjenta do oddziału pooperacyjnego należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, a szybkość wlewu preparatu Ultiva powinna być dostosowywana do stanu i potrzeb pacjenta.

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania preparatu Ultiva

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania preparatu Ultiva, u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym opisywano występowanie nadciśnienia tętniczego, dreszczy i bólów bezpośrednio po zakończeniu wlewu preparatu Ultiva (patrz pkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych należy zastosować odpowiednie, alternatywne leczenie przeciwbólowe (jak opisano powyżej) poprzedzające zakończenie wlewu preparatu Ultiva.

Zaleca się zakończenie wlewu remifentanylu przez zmniejszanie szybkości wlewu o 25% w odstępach 10-cio minutowych aż do zakończenia wlewu. Nie należy zwiększać szybkości wlewu podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie zmniejszanie szybkości wlewu oraz w razie potrzeby podanie innych leków przeciwbólowych.

W przypadku wystąpienia zmian hemodynamicznych takich jak nadciśnienie tętnicze i tachykardia, zaleca się podawanie innych, właściwych leków.

Dzieci:

Brak wystarczających danych dla podania zalecanych dawek w przypadku zabiegów kardiochirurgicznych.

Zastosowanie w intensywnej terapii

Preparat Ultiva może być używany jako pojedynczy lek zapewniający znieczulenie i sedację pacjentom mechanicznie wentylowanym w oddziale intensywnej terapii.

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie wlewu preparatu Ultiva z szybkością $0,1 \mu\text{g/kg mc./min}$ ($6 \mu\text{g/kg mc./h}$) do $0,15 \mu\text{g/kg mc./min}$ ($9 \mu\text{g/kg mc./h}$). Szybkość wlewu powinna być zwiększana każdorazowo o $0,025 \mu\text{g/kg mc./min}$ ($1,5 \mu\text{g/kg mc./h}$) do uzyskania pożądanego poziomu znieczulenia i sedacji. Zmian dawkowania (szybkości wlewu) należy dokonywać nie częściej niż co 5 minut. Należy starannie oceniać poziom analgezji i sedacji w celu odpowiedniego dostosowania szybkości wlewu preparatu Ultiva. Jeżeli osiągnięto szybkość wlewu wynoszącą $0,2 \mu\text{g/kg mc./min}$ ($12 \mu\text{g/kg mc./h}$) i poziom sedacji nie jest satysfakcjonujący, zalecane jest rozpoczęcie podawania odpowiedniego leku sedatywnego. Dawka środka sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość wlewu preparatu Ultiva może być ponownie zwiększana o $0,025 \mu\text{g/kg mc./min}$ ($1,5 \mu\text{g/kg mc./h}$), jeżeli niezbędne jest dodatkowe znieczulenie.

W kontrolowanych próbach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii badano działanie preparatu Ultiva podawanego przez okres do trzech dob. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności remifentanylu podczas dłużej trwającego leczenia.

Poniższa tabela podsumowuje zalecenia dotyczące początkowych szybkości wlewu oraz typowe zakresy dawek dla zapewnienia analgezji i sedacji u poszczególnych pacjentów. (15)

Zalecane dawkowanie preparatu Ultiva w warunkach oddziału intensywnej terapii

Wlew ciągły mikrogramy/kg mc./min	
Początkowa szybkość wlewu	Zakres
0,1 do 0,15	0,006 do 0,74

W warunkach oddziału intensywnej terapii nie jest zalecane podawanie preparatu Ultiva w pojedynczym wstrzyknięciu.

Stosowanie preparatu Ultiva zmniejsza zakres potrzebnych dawek podawanych jednocześnie środków sedatywnych. Poniższa tabela przedstawia typowe początkowe dawki środków sedatywnych stosowanych jednocześnie z remifentanyllem.

Zalecane dawkowanie początkowe leków sedatywnych (w razie potrzeby)

Lek sedatywny	Pojedyncze wstrzyknięcie (bolus) (mg/kg mc.)	Szybkość wlewu (mg/kg mc./h)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

W celu zapewnienia niezależnego dawkowania poszczególnych leków, nie należy dodawać środków sedatywnych do roztworu zawierającego preparat Ultiva.

Dodatkowe znieczulenie pacjentów mechanicznie wentylowanych, u których dokonuje się zabiegów związanych ze stymulacją bólową

Zwiększenie szybkości wlewu preparatu Ultiva może być potrzebne w celu zapewnienia dodatkowego znieczulenia wentylowanym pacjentom podczas dokonywania zabiegów związanych ze stymulacją bólową, takich jak odsysanie tchawicze, zmiany opatrunków i fizjoterapia. Przed rozpoczęciem zabiegu zaleca się utrzymywać szybkość wlewu wynoszącą co najmniej 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (6 $\mu\text{g/kg mc./h}$) przez co najmniej 5 minut przed zabiegiem. Co 2 do 5 minut można dokonywać dalszego dostosowania dawki przez zwiększenie szybkości wlewu o 25-50%, jeśli spodziewana jest lub wystąpi potrzeba dodatkowego znieczulenia. Podczas stymulacji bólowej średnia szybkość wlewu w celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia wynosi 0,25 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (15 $\mu\text{g/kg mc./h}$), maksymalnie 0,75 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (45 $\mu\text{g/kg mc./h}$).

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania preparatu Ultiva

W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na stosowaniu preparatu Ultiva zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu do 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (6 $\mu\text{g/kg mc./h}$) w ciągu 1 godziny poprzedzającej rozintubowanie.

Po rozintubowaniu szybkość wlewu należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-minutowych aż do zakończenia wlewu. Nie należy zwiększać szybkości wlewu podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie zmniejszanie szybkości wlewu uzupełniane w razie potrzeby podaniem alternatywnych leków przeciwbólowych.

Po zakończeniu wlewu preparatu Ultiva kaniula dożylna powinna być przepłukana lub (15) usunięta, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu leku.

Jeżeli inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Stosowanie leku u dzieci w oddziale intensywnej terapii

Nie ma dostępnych danych o użyciu preparatu Ultiva w oddziałach intensywnej terapii u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z niewydolnością nerek w oddziale intensywnej terapii

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym również pacjentów poddawanych dializie, nie różni się od przedstawionych powyżej zaleceń.

Specjalne populacje pacjentów

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Znieczulenie ogólne: U pacjentów w wieku powyżej 65 lat obserwowano zwiększoną wrażliwość na farmakologiczne działanie remifentanylu. Dlatego początkowa dawka remifentanylu podawana w tej populacji pacjentów powinna stanowić połowę dawki zalecanej u dorosłych. Następnie dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, zarówno w fazie indukcji jak i podtrzymania znieczulenia oraz podczas leczenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Kardioanestezja: Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Intensywna terapia: Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Dawkowanie u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA

Znieczulenie ogólne:

Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA, należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu Ultiva w tej grupie chorych, zmniejszając dawkę początkową, a następnie dostosowując szybkość wlewu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Kardioanestezja:

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Dawkowanie u pacjentów z nadwagą

Zaleca się, aby u pacjentów z nadwagą dawkowanie remifentanylu było zmniejszone i dostosowane do ich należnej masy ciała, ponieważ w tej populacji klirens i objętość dystrybucji remifentanylu są lepiej skorelowane z należną niż z aktualną masą ciała pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania w stosunku do stosowanego u zdrowych pacjentów, ponieważ w tej populacji pacjentów profil farmakokinetyczny remifentanylu jest nie zmieniony.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczna zmiana początkowej dawki w stosunku do dawki stosowanej u zdrowych dorosłych pacjentów, gdyż w tej populacji pacjentów profil farmakokinetyczny remifentanylu jest nie zmieniony. Jednak pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci

powinni być dokładnie monitorowani, a dawka remifentanylu dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

4.3. Przeciwwskazania

Preparat Ultiva zawiera glicynę, dlatego jest on przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego.

Preparat Ultiva jest przeciwwskazany dla pacjentów ze znaną nadwrażliwością na jakikolwiek składnik preparatu lub inne pochodne fentanylu.

Przeciwwskazane jest stosowanie preparatu Ultiva jako jedynego środka do wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat Ultiva może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie krążenia i oddychania u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych działań silnych opioidów, prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.

Zapobieganie sztywności mięśniowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia

Po zalecanych dawkach może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, częstość występowania sztywności mięśniowej zależy od dawki i szybkości podawania. Dlatego też pojedyncze wstrzyknięcie powinno trwać nie krócej niż 30 sekund.

W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej przez remifentanylny, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące włączając wspomaganie oddychania.

Nadmierna sztywność mięśniowa występująca podczas wprowadzania do znieczulenia (indukcji) powinna być leczona poprzez podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowe środki anestetyczne. Sztywność mięśniowa, obserwowana podczas stosowania remifentanylu jako środka przeciwbólowego może być leczona przez przerwanie podawania preparatu Ultiva we wlewie lub zmniejszenie szybkości jego podawania. Sztywność mięśniowa po przerwaniu podawania preparatu Ultiva we wlewie ustępuje w ciągu kilku minut.

Może być również zastosowany antagonist opioidowy, który może jednak usunąć lub osłabić przeciwbólowe działanie remifentanylu.

Hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy - postępowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, silnemu działaniu przeciwbólowemu remifentanylu towarzyszy znaczny hamujący wpływ na ośrodek oddechowy. Remifentanylny powinien być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego u pacjenta. W przypadku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego należy przeciwdziałać mu m.in. poprzez spowolnienie wlewu preparatu Ultiva do 50% dotychczasowej szybkości lub tymczasowe przerwanie wlewu.

W przeciwieństwie do innych pochodnych fentanylu, nie wykazano, by remifentanylny powodował występowanie nawrotowego zahamowania ośrodka oddechowego, nawet po długotrwałym podawaniu. Zważywszy, że wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej należy upewnić się, że odzyskał on pełną świadomość i zdolność skutecznego, samodzielnego oddychania.

Wpływ na układ krążenia

W przypadku wystąpienia spadku ciśnienia i bradykardii (patrz pkt 4.8), należy zmniejszyć szybkość wlewu preparatu Ultiva, zmniejszyć dawki jednocześnie podawanych środków znieczulających, zastosować odpowiednio płyny dożylnie, środki kurczące naczynia (działające wazopresyjnie) lub środki przeciwocholinergiczne. Pacjenci wyniszczeni, ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (z hipowolemią) i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na wpływ remifentanylu na układ krążenia.

Szybkie ustanie działania

Z powodu bardzo szybkiego ustania działania preparatu Ultiva, już w ciągu 5-10 minut od zakończenia podawania nie będzie występowała resztkowa aktywność opioidowa. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których występuje ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed lub natychmiast po zakończeniu wlewu preparatu Ultiva. Należy odczekać okres niezbędny do uzyskania przez długo działający lek przeciwbólowy maksymalnego efektu terapeutycznego. Wybór środka przeciwbólowego powinien być uzależniony od stanu pacjenta, rodzaju przeprowadzanego zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.

Niezamierzone podanie leku

W przestrzeni martwej rurki zestawu do wlewu i (lub) kaniuli może być obecna ilość preparatu Ultiva wystarczająca do zahamowania ośrodka oddechowego, bezdechu i (lub) sztywności mięśni. Działanie to może wystąpić w sytuacji, gdy do rurki zestawu do wlewu i (lub) kaniuli zostaną podane po preparacie Ultiva inne płyny infuzyjne lub inne leki. Można tego uniknąć poprzez podawanie preparatu Ultiva do rurki zestawu do wlewu o dużym przepływie lub do oddzielnego cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego leku, który jest usuwany po zakończeniu stosowania preparatu Ultiva.

Uzależnienie

Podobnie jak inne opioidy remifentanyl może wywołać uzależnienie.

4.5. Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Remifentanyl nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczną, dlatego też nie należy spodziewać się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym. Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych środków znieczulających lub zmniejszenie dawek dożylnych środków znieczulających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz pkt 4.2). Jeśli dawki stosowanych jednocześnie leków działających hamująco na czynność OUN nie zostaną zmniejszone, to działania niepożądane wywoływane przez te leki mogą występować częściej.

Działanie preparatu Ultiva na układ sercowo-naczyniowy (obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia) może być nasilone u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki i leki blokujące kanał wapniowy.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań dotyczących stosowania remifentanylu u kobiet w ciąży.

Preparat Ultiva może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Poród

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa podawania remifentanylu podczas porodu. Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu czy ciąży

cesarskiego. Remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą wywierać (15) hamujący wpływ na ośrodek oddechowy u dziecka.

Karmienie piersią

Brak danych odnośnie wydzielania remifentanylu do mleka kobiecego. Ponieważ jednak pochodne fentanylu są wydzielane z mlekiem kobiecym, należy zachować ostrożność podczas podawania remifentanylu karmiącej matce.

4.7. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW MECHANICZNYCH I OBSŁUGIWANIA URZĄDZEŃ MECHANICZNYCH W RUCHU

Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli po zastosowaniu środków znieczulających wypisywany jest wcześniej ze szpitala do domu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane poniżej według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Dane z badań klinicznych

Najczęstsze działania niepożądane remifentanylu wynikają bezpośrednio z agonistycznego działania leku na receptor μ -opiodowy. Poniżej przedstawiono całkowitą częstość zgłaszania, uzyskaną na podstawie wszystkich faz kontrolowanych badań anestezjologicznych z zastosowaniem zalecanych dawek. Te działania niepożądane ustępują w ciągu kilku minut po zaprzestaniu podawania leku lub zmniejszeniu szybkości wlewu.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:

sztywność mięśni szkieletowych

Rzadko:

sedacja (podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego)

Zaburzenia serca

Często:

bradykardia

Zaburzenia naczyń

Bardzo często:

obniżenie ciśnienia tętniczego

Często:

wzrost ciśnienia tętniczego w okresie pooperacyjnym

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:

ostre zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, bezdech

Niezbyt często:

hipoksja

Zaburzenia żołądkowo – jelitowe

Bardzo często:

nudności, wymioty

Niezbyt często:

zaparcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:

świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: dreszcze pooperacyjne
Niezbyt często: bóle w okresie pooperacyjnym

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

Poniższe działania niepożądane i częstość ich zgłaszania zostały uzyskane z raportów po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne z anafilaksją włącznie u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z jednym lub więcej środkami do znieczulenia ogólnego.

Zaburzenia serca

Rzadko: asystolia/zatrzymanie krążenia, zazwyczaj poprzedzone bradykardią, występujące podczas podawania remifentanylu w skojarzeniu z innymi środkami do znieczulenia ogólnego

4.9. Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidowych środków przeciwbólowych, objawem przedawkowania preparatu Ultiva jest zwiększenie farmakologicznego działania leku. Z powodu bardzo krótkiego czasu działania remifentanylu, potencjalne zagrożenie wynikające z przedawkowania leku występuje jedynie bezpośrednio po jego podaniu. Po odstawieniu leku powrót do stanu sprzed podania preparatu następuje bardzo szybko - w ciągu 10 minut.

W przypadku przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania, należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie preparatu Ultiva, zapewnić drożność dróg oddechowych, rozpocząć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem i utrzymywać należytą czynność układu krążenia. Jeśli zahamowanie ośrodka oddechowego związane jest ze sztywnością mięśniową, może być konieczne podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe dla ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. Można stosować płyny dożylnie i środki wywołujące skurcz naczyń w leczeniu spadku ciśnienia, a także inne leczenie wspomagające.

W przypadku ciężkiego zahamowania czynności ośrodka oddechowego i sztywności mięśniowej jako antidotum można podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania zahamowania ośrodka oddechowego po przedawkowaniu preparatu Ultiva był dłuższy niż czas działania antagonisty receptora opioidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki do znieczulenia ogólnego, opiody

Kod ATC: N01AH06

Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora μ -opiodowego, charakteryzującym się szybkim rozpoczęciem i bardzo krótkim czasem działania. Antagoniści receptorów opiodowych (nalokson) usuwają działanie remifentanylu. Oznaczenia histaminy u pacjentów

i ochotników nie wykazały zwiększenia stężeń histaminy po podaniu remifentanylu w pojedynczych dawkach do 30 µg/kg masy ciała.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Podczas podawania remifentanylu w zalecanych dawkach, okres biologicznego półtrwania leku wynosi 3-10 minut. Średni klirens remifentanylu u zdrowych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg mc., średnia objętość dystrybucji 100 ml/kg mc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 350 ml/kg mc. W całym zakresie zalecanego dawkowania stężenie remifentanylu we krwi jest proporcjonalne do podanej dawki. Po zwiększeniu szybkości wlewu o 0,1 µg/kg mc./min stężenie remifentanylu we krwi wzrasta o 2,5 ng/ml. Remifentanylny wiąże się z białkami osocza średnio w 70%.

Metabolizm

Remifentanylny jest metabolizowany przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. Metabolit - kwas karboksylowy - jest praktycznie nieaktywny (1/4600 siły działania remifentanylu). Okres półtrwania metabolitu u zdrowych osób dorosłych wynosi 2 godziny. Około 95% remifentanylu wydalone jest z moczem w postaci metabolitu. Remifentanylny nie jest substratem dla cholinesterazy osoczowej.

Farmakokinetyka u dzieci

U dzieci do 17 lat średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są zwiększone u małych dzieci, a następnie wraz z wiekiem ulegają zmniejszeniu, by w 17 roku życia osiągnąć wartości obserwowane u osób dorosłych. Okres półtrwania remifentanylu nie różni się istotnie u niemowląt, co sugeruje, że zmiany w działaniu przeciwbólowym po zmianie szybkości wlewu tego preparatu powinny występować szybko i w sposób podobny do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych. Farmakokinetyka metabolitu karboksylowego u dzieci w wieku 2-17 lat jest, po przyjęciu poprawki na różnice w masie ciała, podobna do obserwowanej u dorosłych.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) klirens remifentanylu zmniejsza się nieznacznie (o około 25%) w porównaniu z młodymi dorosłymi pacjentami. Działanie farmakodynamiczne remifentanylu zwiększa się wraz z wiekiem. U pacjentów w podeszłym wieku EC 50 remifentanylu dla tworzenia fal delta w elektroencefalogramie (EEG) jest o 50% mniejsze niż u młodych pacjentów. Dlatego początkowa dawka remifentanylu u pacjentów w podeszłym wieku powinna być zmniejszona o połowę. Kolejne dawki należy ostrożnie dostosowywać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Farmakokinetyka u pacjentów z niewydolnością nerek

Szybkie wyprowadzenie z analgezji i sedacji wywołanej przez remifentanylny nie jest zaburzone przez stopień wydolności nerek.

Farmakokinetyka remifentanylu nie jest znacząco zmieniona u pacjentów ze zmieniającym się stopniem niewydolności nerek nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej terapii.

Wydalanie metabolitu karboksylowego jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów oddziałów intensywnej terapii z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek stężenie karboksylowego metabolitu może osiągnąć ok. 100-krotne stężenie remifentanylu w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie

powoduje klinicznie znaczących efektów μ -opiodowych u tych pacjentów nawet po ciągłym wlewie remifentanylu przez 3 doby.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanylu w trakcie dializy.

Metabolit karboksylowy jest usuwany w czasie hemodializy co najmniej w 30%.

Farmakokinetyka u pacjentów z niewydolnością wątroby

Farmakokinetyka remifentanylu jest niezmienną u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oczekujących na przeszczep wątroby, czy podczas "bezwątrobowej" fazy operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawkę remifentanylu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Kardioanestezja

U pacjentów będących w stanie hipotermii (temperatura ciała 28°C) i krążeniu pozaustrojowym, dochodzi do zmniejszenia klirensu remifentanylu nawet o 20%. Na każdy 1°C obniżenia ciepłoty ciała przypada spadek klirensu o 3 %.

Przenikanie przez łożysko oraz do mleka matki

Badania nad przenikaniem leku przez łożysko przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały, że młode narażone są na działanie remifentanylu i (lub) jego metabolitów w trakcie wzrostu i rozwoju. U karmiących szczurów stwierdzono przenikanie do mleka zarówno remifentanylu jak i jego metabolitów.

W badaniach przeprowadzonych u ludzi stężenie remifentanylu we krwi płodowej wynosiło ok. 50% stężenia we krwi matki. Współczynnik tętniczo-żylny stężenia remifentanylu u płodu wynosił około 30%, sugerując metabolizm tego leku w organizmie noworodka.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podpajęczynówkowe podanie psom roztworu glicyny nie zawierającego remifentanylu, powodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenie czynności i brak koordynacji tylnych kończyn. Te skutki są uważane za następstwa podania glicyny. Glicyna jest powszechnie używanym składnikiem w preparatach dożylnych i ta obserwacja nie ma znaczenia dla dożylnego stosowania preparatu Ultiva.

Remifentanyl, podobnie do innych opioidów, wywoływał wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (APD) w izolowanych włóknach Purkiniego psów. Dla remifentanylu to zjawisko było obserwowane w stężeniach większych lub równych $1\text{ }\mu\text{M}$ (które są większe niż stężenia w osoczu uzyskiwane w praktyce klinicznej). Nie obserwowano tego zjawiska w stężeniu $0,1\text{ }\mu\text{M}$.

Główny metabolit remifentanylu nie wykazywał wpływu na APD w testowanych stężeniach maksymalnie do $10\text{ }\mu\text{M}$.

Nie poczyniono innych, znaczących klinicznie obserwacji.

Badania dotyczące toksyczności reprodukcyjnej

Wykazano, że remifentanyl zmniejsza płodność samców szczurów po codziennym dożylnym podawaniu przez co najmniej 70 dni w dawce $0,5\text{ mg/kg mc.}$ lub po podaniu w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) dawki przekraczającej 250 razy maksymalną dawkę zalecaną dla ludzi ($2\text{ }\mu\text{g/kg mc.}$). Płodność samic szczurów nie była zaburzana przez codzienne podawanie

remifentanylu w dawce 1 mg/kg mc. przez co najmniej 15 dni poprzedzających kojarzenie się zwierząt. Nie obserwowano działania teratogennego remifentanylu podawanego w dawkach 5 mg/kg mc. u szczurów i 0,8 mg/kg mc. u królików. Podanie remifentanylu szczurom w późnym okresie ciąży oraz w okresie karmienia w dawkach do 5 mg/kg mc. dożylnie nie wykazywało znaczącego wpływu na przeżycie, rozwój i rozmnażanie w pokoleniu F1.

Genotoksyczność

Remifentanylnie wykazywał żadnej aktywności genotoksycznej u bakterii oraz w komórkach wątroby u szczurów i w komórkach szpiku kostnego u myszy *in vivo*. Jednakże pozytywna reakcja była obserwowana *in vitro* w innych układach komórkowych ssaków w obecności układów aktywatorów metabolicznych. Ta aktywność była obserwowana tylko w stężeniach większych o trzy rzędy wielkości od terapeutycznych stężeń leku we krwi.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna, kwas solny.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Preparat Ultiva można rozpuszczać i rozcieńczać tylko w zalecanych roztworach do wlewów (patrz pkt 6.6).

Nie mieszać preparatu z płynem Ringera buforowanym mleczanem lub z płynem Ringera buforowanym mleczanem i roztworem 5% glukozy.

Nie mieszać z propofolem w tym samym roztworze do podawania dożylnego.

Nie jest zalecane podawanie preparatu Ultiva do tego samego zestawu kroplowego co krew, surowica lub osocze. Niespecyficzna esteraza w produktach krwiopochodnych może spowodować hydrolizę remifentanylu do jego nieaktywnego metabolitu.

Nie mieszać preparatu Ultiva z innymi środkami terapeutycznymi w jednym roztworze przed podawaniem.

6.3. Okres ważności

Ultiva 1 mg: 18 miesięcy.

Ultiva 2 mg: 2 lata.

Ultiva 5 mg: 3 lata.

Roztwór po rozpuszczeniu proszku: 24 godziny.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

Roztwór po rozpuszczeniu proszku przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ultiva 1 mg: 5 fiolek, fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 3 ml w tekturowym pudełku.

Ultiva 2 mg: 5 fiolek, fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml w tekturowym pudełku.

Ultiva 5 mg: 5 fiolek, fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 10 ml w tekturowym pudełku

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Sposób użycia

Do fiołki zawierającej preparat należy dodać odpowiednio 1, 2 lub 5 ml jednego z zalecanych poniżej płynów dożylnych, aby otrzymać roztwór remifentanylu o stężeniu 1 mg/ml. Do przygotowania dalszych rozcieńczeń preparatu (20 do 250 µg/ml) zaleca się stosowanie następujących płynów dożylnych:

- woda do wstrzykiwań,
- roztwór 5% glukozy do wlewów,
- roztwór 5% glukozy i roztwór 0,9% chlorku sodu do wlewów,
- roztwór 0,9% chlorku sodu do wlewów,
- roztwór 0,45% chlorku sodu do wlewów.

Przygotowany roztwór i dalsze rozcieńczenia są trwałe przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Zaleca się stosowanie następujących rozcieńczeń: dorośli 50 µg/ml, dzieci w wieku ≥ 1 roku życia 20-25 µg/ml.

Preparat Ultiva można podawać przez wspólny zestaw do wlewu dożylnego (cewnik) z propofolem oraz z następującymi płynami dożylnymi:

- płyn Ringera buforowany mleczanem do wstrzykiwań,
- płyn Ringera buforowany mleczanem i 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Poniższe tabele zawierają wskazówki co do ustalenia szybkości wlewu preparatu Ultiva:

TABELA 3
SZYBKOŚĆ PODAWANIA PREPARATU ULTIVA WE WLEWIE DOŻYLNYM
(ml/kg mc./godz.)

DAWKA (µg/kg mc./min)	SZYBKOŚĆ WLEWU (ml/kg mc./godz.) roztworów o następujących stężeniach:			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	nie zalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	nie zalecane
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 4
SZYBKOŚĆ WLEWU (w ml/godz.) ROZTWORU PREPARATU ULTIVA O
STEŻENIU 20 µg/ml W ZALEŻNOŚCI OD MASY CIAŁA

DAWKĄ (µg/kg mc./min)	MASA CIAŁA PACJENTA (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 5
SZYBKOŚĆ WLEWU (w ml/godz.) ROZTWORU PREPARATU ULTIVA O
STEŻENIU 25 µg/ml W ZALEŻNOŚCI OD MASY CIAŁA

DAWKĄ (µg/kg mc./min)	MASA CIAŁA PACJENTA (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

TABELA 6
SZYBKOSĆ WLEWU 50 µg/ml ROZTWORU PREPARATU ULTIVA
(w ml/godz.) W ZALEŻNOŚCI OD MASY CIAŁA

DAWKI (µg/kg mc./min)	MASA CIAŁA PACJENTA (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 7
SZYBKOSĆ WLEWU 250 µg/ml ROZTWORU PREPARATU ULTIVA
(w ml/godz.) W ZALEŻNOŚCI OD MASY CIAŁA

DAWKI (µg/kg mc./min)	MASA CIAŁA PACJENTA (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. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ultiva 1 mg – Pozwolenie nr 4580.

Ultiva 2 mg - Pozwolenie nr 4581.

Ultiva 5 mg - Pozwolenie nr 4582.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.11.1999/05.01.2005/ 11.01.2006 (Ultiva 1 mg), 19.01.2006 (Ultiva 2 mg, Ultiva 5 mg)

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

GDS 2005_13n

Urząd Rejestracji Produktów
Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych

ZATWIERDZA

dn. 09.03 2007

PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych

dr n. farm. Leszek Borkowski