

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA 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

#### Ultiva, 1 mg

Jedna fiolka zawiera 1 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodoru remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (1 mg w 1 ml).

#### Ultiva, 2 mg

Jedna fiolka zawiera 2 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodoru remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (2 mg w 2 ml).

#### Ultiva, 5 mg

Jedna fiolka zawiera 5 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodoru remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (5 mg w 5 ml).

Odtworzony zgodnie z zaleceniami roztwór zawiera 1 mg/ml remifentanylu w postaci chlorowodoru remifentanylu (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

Liofilizowany, biały do białawego, jałowy, apirogeny proszek bez konserwantów.

Przygotowany zgodnie z zaleceniami roztwór produktu leczniczego Ultiva jest przejrzysty i bezbarwny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt Ultiva jest wskazany do zapewnienia znieczulenia i sedacji pacjentom w wieku 18 lat i powyżej, mechanicznie wentylowanym w oddziałach intensywnej terapii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Produkt Ultiva może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawany jedynie przez osoby wyszkolone w stosowaniu produktów leczniczych znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu spodziewanych działań niepożądanych silnych opioidów (w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej), zapewnianiu i utrzymywaniu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.**

Produkt Ultiva w infuzji ciągłej należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do infuzji dożylnych o szybkim przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego produktu leczniczego. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio lub w pobliżu kaniuli dożylnych i sprawdzić go przed użyciem w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (dodatkowe informacje wraz z tabelami zawierającymi przykładowe szybkości infuzji w zależności od masy ciała pacjenta w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki produktu Ultiva do indywidualnych potrzeb pacjenta, patrz punkt 6.6).

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika. Po zakończeniu infuzji należy odpowiednio przepłukać cewnik w celu usunięcia pozostałości produktu Ultiva (patrz punkt 4.4).

Produkt Ultiva jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produktu nie wolno podawać we wstrzyknięciach zewnątrzoponowych i podpajęczynówkowych (patrz punkt 4.3).

### **Przygotowanie roztworu**

Produkt Ultiva po odtworzeniu może być dalej rozcieńczany [patrz punkty 6.3 i 6.6 w celu uzyskania informacji o warunkach przechowywania odtworzonego i (lub) rozcieńczonego roztworu oraz o zalecanych rozcieńczalnikach].

W celu podania infuzji sterowanej ręcznie, produkt Ultiva można rozcieńczyć do stężeń w zakresie od 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, dla dzieci w wieku powyżej 1. roku życia od 20 do 25 mikrogramów/ml).

### **Znieczulenie ogólne**

Dawkowanie remifentanylu należy dostosować indywidualnie, w zależności od odpowiedzi pacjenta.

### **Dorośli**

Poniższa tabela przedstawia początkowe szybkości infuzji i zakres dawek.

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych**

Wskazanie	Pojedyncze wstrzyknięcie (mikrogramy/kg mc.)	Infuzja ciągła (mikrogramy/kg mc./min)	
		Początkowa szybkość wlewu	Zakres
<b>Wprowadzenie do znieczulenia u pacjentów wentylowanych (indukcja)</b>	1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund)	0,5 do 1	-
<b>Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych</b>			
• 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 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Podanie remifentanylu w pojedynczym wstrzyknięciu (bolus) podczas wprowadzania do znieczulenia nie powinno trwać krócej niż 30 sekund.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanylny znacząco zmniejsza dawkę anestetyku konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia działania hemodynamicznego remifentanylu (niedociśnienie tętnicze i bradykardia) (patrz „Leczenie skojarzone” oraz Tabela 1).

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

#### *Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)*

Podczas wprowadzania do znieczulenia, produkt Ultiva należy podawać razem z anestetykiem, takim jak propofol, tiopental czy izofluran.

Produkt Ultiva można podawać w infuzji z szybkością 0,5 do 1 mikrograma/kg mc./min wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 mikrograma/kg mc. trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu infuzji produktu Ultiva, początkowe pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne.

#### *Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów mechanicznie wentylowanych*

Po intubacji dotchawiczej, szybkość infuzji produktu Ultiva należy zmniejszyć w zależności od metody znieczulenia, zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli powyżej. Ze względu na szybki początek i krótki czas działania remifentanylu, szybkość podawania produktu leczniczego podczas znieczulenia można stopniowo zwiększać o 25 do 100% lub zmniejszać o 25-50% co 2 do 5 minut, aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi receptora opioidowego  $\mu$ . W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia, produkt leczniczy można podawać dodatkowo w pojedynczych wstrzyknięciach co 2 do 5 minut.

#### *Znieczulenie z zachowaniem własnej czynności oddechowej u pacjentów z zapewnioną drożnością dróg oddechowych (np. znieczulenie z zastosowaniem maski krtaniowej)*

W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej u pacjentów z zapewnioną drożnością dróg oddechowych, może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomaganie oddechu.

Zalecana początkowa szybkość infuzji w przypadku dodatkowego znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 mikrograma/kg mc./min; można ją

dostosowywać w zależności od pożądanego efektu. W badaniach oceniano szybkości infuzji w zakresie od 0,025 do 0,1 mikrograma/kg mc./min.

Nie należy podawać produktu Ultiva w pojedynczych wstrzyknięciach pacjentom poddawanym znieczuleniu, którzy oddychają samodzielnie.

Nie należy stosować produktu Ultiva do znieczulenia podczas zabiegów, w trakcie których pacjent zachowuje świadomość lub u pacjentów, u których podczas zabiegu czynność oddechowa nie jest wspomagana.

#### *Leczenie skojarzone*

Produkt Ultiva zmniejsza ilość lub dawki wziewnych produktów leczniczych znieczulających, produktów leczniczych usypiających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.5).

Dawki następujących produktów leczniczych stosowanych w znieczuleniu: izofluranu, tiopentalu, propofolu i temazepamu zmniejszono nawet do 75% podczas jednoczesnego stosowania z remifentanylem.

Wytyczne dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym  
Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania remifentanylu, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, produkty lecznicze przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego produktu leczniczego przeciwbólowego. Wybór produktu leczniczego przeciwbólowego należy dostosować do rodzaju zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.

W sytuacji, gdy przed zakończeniem zabiegu operacyjnego nie wprowadzono postępowania przeciwbólowego o dłuższym czasie działania, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może być konieczne kontynuowanie podawania produktu Ultiva w celu podtrzymania analgezji aż do czasu uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego produktu leczniczego przeciwbólowego.

Wytyczne dotyczące stosowania remifentanylu u pacjentów wentylowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, patrz punkt 4.2 „*Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej*”.

U samodzielnie oddychających pacjentów, szybkość infuzji produktu Ultiva należy początkowo zmniejszyć do 0,1 mikrograma/kg mc./min. Szybkość infuzji może być następnie zwiększona lub zmniejszona co 5 minut o nie więcej niż o 0,025 mikrograma/kg mc./min w celu uzyskania u pacjenta optymalnego efektu przeciwbólowego i częstości oddechów. Produkt Ultiva należy stosować jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawać pod ścisłym nadzorem osób wyszkolonych w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych związanych z wpływem silnych opioidów na czynność oddechową.

Nie należy stosować produktu Ultiva w pojedynczych wstrzyknięciach w celu leczenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową.

## Dzieci i młodzież (w wieku od 1. roku życia do 12 lat)

### Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

Ze względu na brak szczegółowych badań odnośnie jednoczesnego podawania remifentanylu z dożylnymi produktami leczniczymi znieczulającymi stosowanymi we wprowadzeniu do znieczulenia, nie należy stosować takiego skojarzenia.

### Podtrzymanie znieczulenia

W celu podtrzymania znieczulenia zaleca się stosowanie następujących dawek produktu Ultiva:

**Tabela 2: Wytyczne dotyczące dawkowania w celu podtrzymania znieczulenia u dzieci i młodzieży (w wieku od 1. roku życia do 12 lat)**

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze anestetyczne*	Pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu (mikrogramy/kg mc.)	Ciągła infuzja remifentanylu (mikrogramy/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

Podanie produkt Ultiva w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym **nie powinno trwać nie krócej niż 30 sekund**. Zabieg można rozpocząć nie wcześniej niż po upływie 5 minut od rozpoczęcia infuzji remifentanylu, jeżeli nie podano jednocześnie produktu w pojedynczym wstrzyknięciu. W przypadku podawania samego podtlenku azotu (70%) w skojarzeniu z produktem Ultiva, typowa szybkość infuzji podczas podtrzymania znieczulenia powinna wynosić od 0,4 do 3 mikrogramów/kg mc./min i chociaż nie przeprowadzono szczegółowych badań, dane uzyskane u dorosłych pacjentów wskazują, że szybkość 0,4 mikrograma/kg mc./min jest właściwą szybkością początkową. Należy monitorować stan dziecka i dostosowywać dawkę do głębokości znieczulenia właściwego dla danego zabiegu chirurgicznego.

### Leczenie skojarzone

W zalecanych powyżej dawkach, remifentanylny istotnie zmniejsza dawkę produktów leczniczych anestetycznych niezbędnych do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran, halotan i sewofluran należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej w celu uniknięcia nasilenia działań hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych produktów leczniczych anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz punkt 4.2 „Dorośli - Leczenie skojarzone”).

### Wytyczne dotyczące postępowania w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

#### Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Ultiva

Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania produktu Ultiva, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut po zaprzestaniu podawania produktu. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, produkty lecznicze przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania produktu Ultiva. Należy uwzględnić czas niezbędny do uzyskania efektu terapeutycznego przez długo działający produkt leczniczy przeciwbólowy. Wybór produktu leczniczego, jego dawkę oraz czas podania należy zaplanować z wyprzedzeniem i indywidualnie dostosować do rodzaju zabiegu chirurgicznego i zakresu przewidywanej opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4).

### **Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1. roku życia)**

Doświadczenie z badań klinicznych z zastosowaniem remifentanylu u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1. roku życia jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Profil farmakokinetyczny remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1. roku życia) jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych (po uwzględnieniu różnic w masie ciała) (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na brak wystarczających danych klinicznych, nie należy stosować produktu Ultiva w tej grupie wiekowej.

#### *Zastosowanie w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym (ang. Total Intravenous Anaesthesia, TIVA)*

Doświadczenie z badań klinicznych z zastosowaniem remifentanylu w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym u niemowląt jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Dane kliniczne są niewystarczające, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie wiekowej.

### **Kardioanestezja**

**Tabela 3: Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji**

Wskazanie	Pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu (mikrogramy/kg mc).	Infuzja ciągła remifentanylu (mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Standardowa szybkość infuzji
<b>Intubacja</b>	Nie zalecane	1	-
<b>Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych</b>			
• izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• propofol (dawka początkowa 50 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
<b>Kontynuacja znieczulenia w okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem</b>	Niezalecana	1	0 do 1

#### *Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)*

Po podaniu produktu leczniczego anestetycznego, w celu uzyskania u pacjenta stanu zniesienia świadomości, należy rozpocząć infuzję remifentanylu z początkową szybkością 1 mikrogram/kg mc./min. Nie należy podawać remifentanylu w pojedynczym wstrzyknięciu podczas wprowadzenia do znieczulenia u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Nie należy wykonywać intubacji dotchawiczej przed upływem 5 minut od rozpoczęcia infuzji.

#### *Podtrzymanie znieczulenia*

Po intubacji dotchawiczej, szybkość infuzji remifentanylu należy dostosować do potrzeb pacjenta. W razie konieczności można także podać dodatkowe dawki w pojedynczych wstrzyknięciach. Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka powikłań ze strony serca (np. z zaburzoną czynnością komór lub poddawanych operacji zastawek) należy podać maksymalną dawkę 0,5 mikrograma/kg mc w pojedynczym wstrzyknięciu. Zalecenia te dotyczą również pacjentów operowanych w warunkach hipotermii z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne – Kardioanestezja”).

#### *Leczenie skojarzone*

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza dawkę produktu leczniczego usypiającego niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Brak dostępnych danych dotyczących zaleceń odnośnie dawkowania z zastosowaniem remifentanylu oraz innych produktów leczniczych usypiających niż wymienione powyżej (patrz punkt 4.2 „Znieczulenie ogólne – Dorośli, Leczenie skojarzone”).

### Wytyczne dotyczące leczenia pacjenta w okresie pooperacyjnym

#### *Kontynuacja znieczulenia w okresie pooperacyjnym przed rozintubowaniem pacjenta*

Podczas przewożenia pacjenta na oddział pooperacyjny, należy kontynuować podawanie remifentanylu w infuzji z szybkością, którą stosowano w końcowej fazie operacji. Po przybyciu pacjenta na oddział pooperacyjny, należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, dostosowując szybkość infuzji produktu Ultiva do indywidualnych potrzeb pacjenta (dalsze informacje dotyczące leczenia pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej, patrz punkt 4.2 „Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej”).

#### *Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Ultiva*

Ze względu na bardzo szybkie zakończenie działania produktu Ultiva, resztkowa aktywność opioidowa zanika po upływie 5-10 minut od zaprzestania podawania produktu leczniczego. Przed zakończeniem podawania produktu Ultiva, konieczne jest podanie innych produktów leczniczych przeciwbólowych i sedatywnych. Produkty te należy podać z odpowiednim wyprzedzeniem, aby uzyskać ustabilizowanie ich działania leczniczego. Z tego względu należy zaplanować wybór produktu leczniczego, dawkę i czas podania przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

#### *Wytyczne dotyczące zakończenia podawania produktu Ultiva*

Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania produktu Ultiva, u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym zgłaszano występowanie nadciśnienia tętniczego, dreszczy i bólu bezpośrednio po zakończeniu infuzji produktu Ultiva (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych, przed zakończeniem podawania remifentanylu należy zastosować inny, odpowiedni produkt leczniczy przeciwbólowy (jak opisano powyżej). Szybkość infuzji remifentanylu należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-cio minutowych aż do jej zakończenia.

Nie należy zwiększać szybkości infuzji podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji oraz, w razie konieczności, podanie innych produktów leczniczych przeciwbólowych. Zmiany hemodynamiczne, takie jak nadciśnienie tętnicze i tachykardia, należy leczyć z zastosowaniem innych, właściwych produktów leczniczych.

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

### Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej

Produkt Ultiva można stosować w celu zapewnienia działania przeciwbólowego u pacjentów mechanicznie wentylowanych przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej. W razie konieczności należy dodatkowo podać produkty lecznicze sedatywne.

Remifentanyln oceniano w trwających do 3 dni kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów wentylowanych mechanicznie przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Ponieważ badania nie trwały dłużej niż 3 doby, nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa dłuższego stosowania. Z tego względu nie należy stosować produktu Ultiva w leczeniu trwającym dłużej niż 3 doby.

U pacjentów dorosłych należy rozpocząć infuzję produktu Ultiva z szybkością 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./h) do 0,15 mikrograma/kg mc./min (9 mikrogramów/kg mc./h). Szybkość infuzji powinna być zwiększana każdorazowo o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./h) do uzyskania pożądanego poziomu sedacji i znieczulenia. Zmian dawki należy dokonywać nie częściej niż co 5 minut. Należy uważnie monitorować oraz regularnie oceniać poziom sedacji i znieczulenia w celu odpowiedniego

dostosowania szybkości infuzji produktu Ultiva. Jeżeli osiągnięto szybkość infuzji wynoszącą 0,2 mikrograma/kg mc./min (12 mikrogramów/kg mc./h) a poziom sedacji nie jest satysfakcjonujący, należy rozpocząć podawanie odpowiedniego produktu leczniczego sedatywnego. Dawka produktu leczniczego sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość infuzji produktu Ultiva może być ponownie zwiększana o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./h), jeżeli niezbędne jest dodatkowe znieczulenie.

Poniższa tabela podsumowuje zalecenia dotyczące początkowych szybkości infuzji oraz typowe zakresy dawek dla zapewnienia znieczulenia i sedacji u poszczególnych pacjentów.

**Tabela 4: Zalecenia dotyczące stosowania produktu Ultiva na oddziałach intensywnej opieki medycznej**

Infuzja ciągła mikrogramy/kg mc./min (mikrogramy/kg mc./h)	
Szybkość początkowa	Zakres
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)

Nie należy podawać remifentanylu w pojedynczych wstrzyknięciach na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Stosowanie produktu Ultiva zmniejsza zapotrzebowanie na podawane jednocześnie produkty lecznicze sedatywne. Standardowe dawki początkowe produktów leczniczych sedatywnych (jeśli ich podanie jest konieczne) przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5: Zalecane dawki początkowe produktów leczniczych sedatywnych (w razie potrzeby)**

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

W celu umożliwienia osobnego dostosowania dawki poszczególnych produktów leczniczych, nie należy dodawać produktów leczniczych sedatywnych do roztworu zawierającego remifentanyl.

*Dodatkowe znieczulenie u pacjentów mechanicznie wentylowanych, poddawanych zabiegom związanym ze stymulacją bólową*

Zwiększenie szybkości infuzji produktu Ultiva może być potrzebne w celu zapewnienia dodatkowego znieczulenia pacjentom wentylowanym podczas zabiegów związanych ze stymulacją bólową, takich jak odsysanie tchawicze, zmiany opatrunków i fizjoterapia. Należy utrzymywać szybkość infuzji wynoszącą co najmniej 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./h) przez co najmniej 5 minut przed rozpoczęciem zabiegu związanego ze stymulacją bólową. W razie przewidywanej lub istniejącej potrzeby dodatkowego znieczulenia, dawkę można dalej dostosowywać w odstępach 2 do 5 minut o 25-50%. W celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia podczas stymulacji bólowej, średnia szybkość infuzji remifentanylu wynosi 0,25 mikrograma/kg mc./min (15 mikrogramów/kg mc./h), maksymalnie 0,75 mikrograma/kg mc./min (45 mikrogramów/kg mc./h).

*Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Ultiva*

Ze względu na bardzo szybkie zakończenie działania produktu Ultiva, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5-10 minut od zaprzestania podawania produktu leczniczego, niezależnie od czasu trwania infuzji. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tolerancji i hyperalgezji po podaniu produktu Ultiva. Dlatego też przed zakończeniem podawania produktu Ultiva należy podać inne produkty lecznicze przeciwbólowe i sedatywne aby zapobiec hyperalgezji i towarzyszącym zmianom hemodynamicznym. Produkty te należy podać z odpowiednim wyprzedzeniem, aby umożliwić osiągnięcie pełnego efektu terapeutycznego. Opcjonalne leczenie analgetyczne



obejmuje długodziałające analgetyki doustne, dożylnie lub produkty lecznicze do znieczulenia regionalnego, których podawanie kontrolowane jest przez pielęgniarkę lub pacjenta. Leczenie należy zawsze dostosować do indywidualnej potrzeby pacjenta w miarę zmniejszania dawki produktu Ultiva. Wybór produktu leczniczego, dawkę i czas podania należy zaplanować przed zakończeniem podawania produktu Ultiva.

Podczas długotrwałego stosowania agonistów receptora opioidowego  $\mu$  istnieje możliwość rozwoju tolerancji.

#### *Wytyczne dotyczące rozintubowania pacjenta i zakończenia podawania produktu Ultiva*

W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na stosowaniu produktu Ultiva należy stopniowo zmniejszać szybkości infuzji do 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./h) w ciągu 1 godziny poprzedzającej rozintubowanie.

Po rozintubowaniu szybkość infuzji należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-cio minutowych aż do zakończenia infuzji. Podczas odłączania pacjenta od respiratora nie należy zwiększać szybkości infuzji; dopuszczalne jest jedynie stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu i w razie konieczności podanie innych leków przeciwbólowych.

Po zakończeniu infuzji produktu Ultiva, kaniulę należy przepłukać lub wyrzucić, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu produktu.

**Jeżeli inne produkty lecznicze opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leczenie przeciwbólowe, należy ściśle monitorować stan pacjenta. Korzyści wynikające z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej w związku z podawaniem tych produktów leczniczych.**

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży na oddziałach intensywnej opieki medycznej**

Brak dostępnych danych o stosowaniu produktu Ultiva u dzieci i młodzieży na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek leczeni na oddziale intensywnej opieki medycznej**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, dostosowanie dawek zalecanych powyżej nie jest konieczne. Jednakże klirens metabolitu karboksylowego jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### **Pacjenci 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 pacjentów 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*

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne (patrz punkt „Kardioanestezja” powyżej).

###### *Intensywna opieka medyczna*

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne (patrz punkt „Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej”).

### **Pacjenci z nadwagą**

U pacjentów z nadwagą należy zmniejszyć i dostosować dawkowanie remifentanylu do ich należnej masy ciała, ponieważ w tej populacji klirens i objętość dystrybucji remifentanylu są lepiej skorelowane z należną niż z rzeczywistą masą ciała pacjenta.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów pozostających na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Badania przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie uzasadniają żadnych specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednak pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujące działanie remifentanylu na ośrodek oddechowy (patrz punkt 4.4). Należy uważnie monitorować tych pacjentów i dostosować dawkę remifentanylu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

### **Neurochirurgia**

Ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym wskazuje na brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

### **Pacjenci 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 remifentanylu w tej grupie pacjentów. Należy zmniejszyć dawkę początkową, a następnie dostosować ją w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

Brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

#### Kardioanestezja

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pochodne fentanylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na zawartość glicyny, produkt leczniczy Ultiva jest przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego.

Produkt Ultiva jest przeciwwskazany do stosowania jako jedyny produkt leczniczy do indukcji znieczulenia.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Ultiva może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt pozwalający na monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawany tylko przez osoby wyszkolone w stosowaniu produktów leczniczych znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych silnych opioidów, w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganiej. Nie należy

stosować produktu Ultiva u pacjentów wentylowanych mechanicznie przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej dłużej niż 3 doby.

Ze względu na bardzo szybkie zakończenie działania produktu Ultiva, resztkowa działalność opioidowa zanika w ciągu 5-10 minut od zaprzestania podawania produktu. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, produkty lecznicze przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania produktu Ultiva. Podczas stosowania na oddziałach intensywnej opieki medycznej, należy rozważyć możliwość wystąpienia tolerancji, hyperalgezji i powiązanych zmian hemodynamicznych. Przed odstawieniem produktu Ultiva, u pacjenta należy zastosować inne produkty lecznicze przeciwbólowe i sedatywne. Należy uwzględnić czas konieczny do uzyskania efektu terapeutycznego przez długo działające produkt lecznicze przeciwbólowe. Wybór produktu leczniczego, dawkę oraz czas podania należy zaplanować z wyprzedzeniem oraz dostosować do rodzaju zabiegu chirurgicznego i przewidywanego zakresu opieki pooperacyjnej. Jeżeli inne produkty lecznicze opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leczenie przeciwbólowe, korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na opioidy różnych klas może wystąpić reakcja nadwrażliwości po podaniu remifentanilu. Dlatego należy zachować ostrożność przed zastosowaniem produktu leczniczego Ultiva u tych pacjentów (patrz punkt 4.3)

*Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych uspokajających, takich jak pochodne benzodiazepiny lub produktów leczniczych podobnych do benzodiazepin*

Jednoczesne stosowanie produktu Ultiva i produktów leczniczych uspokajających, takich jak pochodne benzodiazepiny lub produktów leczniczych podobnych do benzodiazepin, może wywołać nadmierne działanie uspokajające, depresję układu oddechowego, śpiączkę i zgon. Z uwagi na te ryzyka, jednoczesne leczenie takimi produktami leczniczymi uspokajającymi i produktem Ultiva powinno być ograniczone jedynie do pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania innego leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu produktu Ultiva jednocześnie z produktami leczniczymi uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą dawkę skuteczną, a czas trwania leczenia powinien być w miarę możliwości jak najkrótszy.

Pacjentów należy dokładnie monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów depresji układu oddechowego i nadmiernego działania uspokajającego. Dlatego ważne, aby poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy (patrz punkt 4.5).

*Przerwanie leczenia*

Po nagłym przerwaniu podawania remifentanilu, zwłaszcza jeśli był stosowany dłużej niż przez 3 dni, rzadko obserwowano objawy, takie jak tachykardia, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie. W przypadku wystąpienia tych objawów korzystne okazało się ponowne podanie infuzji remifentanilu i następnie stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji. Nie należy stosować produktu Ultiva przez okres dłuższy niż 3 doby u pacjentów mechanicznie wentylowanych przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

*Zapobieganie sztywności mięśniowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia*

Po zastosowaniu zalecanych dawek może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, częstość występowania sztywności mięśniowej zależy od dawki i szybkości podawania. Dlatego pojedyncze wstrzyknięcia powinny trwać nie krócej niż 30 sekund. W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej przez remifentanil, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Nadmierną sztywność mięśniową występującą podczas wprowadzania do znieczulenia (indukcji) należy leczyć poprzez podanie produktu leczniczego blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowych produktów leczniczych usypiających. Sztywność mięśniową, obserwowaną podczas

stosowania remifentanylu jako produktu leczniczego przeciwbólowego, można leczyć przerywając podawanie produktu Ultiva w postaci infuzji lub zmniejszając szybkości infuzji. Sztwywność mięśniowa po zakończeniu infuzji remifentanylu ustępuje w ciągu kilku minut. Można również zastosować antagonistę opioidowego, ale może to spowodować zniesienie lub osłabienie działania przeciwbólowego remifentanylu.

#### *Zapobieganie depresji oddechowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia*

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, głębokiemu znieczuleniu towarzyszy znaczne zahamowanie ośrodka oddechowego. Dlatego remifentanyln należy stosować jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc. W razie wystąpienia depresji oddechowej należy wdrożyć odpowiednie postępowanie m.in. zmniejszyć szybkość infuzji remifentanylu o 50% lub czasowo przerwać jego podawanie. W przeciwieństwie do innych pochodnych fentanylu, nie wykazano, aby remifentanyln powodował nawracającą depresję oddechową, nawet po długotrwałym stosowaniu. Ponieważ jednak wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, ważne jest, aby przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej upewnić się, że odzyskał on pełną świadomość i prawidłową, samodzielną czynność oddechową.

#### *Wpływ na układ sercowo-naczyniowy*

Ryzyko zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia, które w rzadkich przypadkach mogą doprowadzić do asystolii i (lub) zatrzymania krążenia (patrz punkty 4.5 i 4.8), można ograniczyć przez zmniejszenie szybkości infuzji remifentanylu lub dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych znieczulających, albo przez odpowiednie zastosowanie płynów dożylnych, produktów leczniczych powodujących skurcz naczyń (działających wazopresyjnie) lub produktów leczniczych przeciwcholinergicznym.

Pacjenci wyniszczeni, ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (z hipowolemią), z niedociśnieniem tętniczym i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na wpływ remifentanylu na układ sercowo-naczyniowy.

#### *Niezamierzone podanie produktu leczniczego*

W przestrzeni martwej linii dożylniej i (lub) kaniuli może znajdować się produkt Ultiva w ilości wystarczającej do zahamowania ośrodka oddechowego, spowodowania bezdechu i (lub) sztywności mięśni, jeśli po tym produkcie do linii dożylniej lub kaniuli zostaną podane inne płyny infuzyjne lub produkty lecznicze. Można tego uniknąć podając produkt Ultiva do linii infuzyjnej o szybkim przepływie lub do linii infuzyjnej specjalnie przeznaczonych do podawania wyłącznie tego produktu leczniczego i usuwanej po zakończeniu stosowania produktu Ultiva.

#### *Noworodki i niemowlęta*

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Ultiva u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1. roku życia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

#### *Uzależnienie*

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyln może powodować uzależnienie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Remifentanyln nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczną, dlatego nie przewiduje się interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym.

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyln umożliwia zastosowanie mniejszych dawek wziewnych lub dożylnych produktów leczniczych znieczulających oraz benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.2). Jeśli dawki stosowanych jednocześnie produktów leczniczych działających hamująco na czynność OUN nie zostaną zmniejszone, częstość działań niepożądanych wywoływanych przez te produkty lecznicze może być większa.

Działanie produktu Ultiva na układ sercowo–naczyniowy (niedociśnienie tętnicze i bradykardia – patrz punkt 4.4 i 4.8) może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze o działaniu kardiodepresyjnym, takie jak beta-adrenolityki i produkty lecznicze blokujące kanał wapniowy.

*Produkty lecznicze uspokajające, takie jak pochodne benzodiazepiny lub produkty lecznicze podobne do benzodiazepin*

Jednoczesne stosowanie opioidów z produktami leczniczymi uspokajającymi, takimi jak pochodne benzodiazepiny lub produktami leczniczymi podobnymi do benzodiazepin, zwiększa ryzyko nadmiernego działania uspokajającego, depresji układu oddechowego, śpiączki i zgonu z uwagi na addytywne działanie depresyjne na OUN. Dawka oraz czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

*Ciąża*

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania remifentanylu u kobiet w okresie ciąży. Produkt Ultiva może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe zagrożenie dla płodu.

*Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy remifentanylnik przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ jednak analogi fentanylu przenikają do mleka ludzkiego, a w mleku samic szczura stwierdzono obecność pochodnych remifentanylu, kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny po zastosowaniu remifentanylu.

*Poród*

Brak wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu lub cięcia cesarskiego. Remifentanylnik przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą powodować depresję oddechową u dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu remifentanylu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Lekarz zdecydował, kiedy pacjent będzie mógł znów wykonywać te czynności. Zaleca się, aby pacjent wracał do domu pod opieką innej osoby oraz unikał spożywania alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstsze działania niepożądane remifentanylu wynikają bezpośrednio z agonistycznego działania produktu leczniczego na receptor opioidowy  $\mu$ . Działania te ustępują w ciągu kilku minut po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego lub zmniejszeniu szybkości wlewu.

Działania niepożądane zostały pogrupowane poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Rzadko:

Reakcje nadwrażliwości, włącznie z anafilaksją u pacjentów otrzymujących remifentanylnik w skojarzeniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi znieczulającymi

### **Zaburzenia psychiczne**

Nieznana: Uzależnienie od produktu leczniczego

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: Sztywność mięśni szkieletowych  
Rzadko: Uspokojenie (podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego)  
Nieznana: Drgawki

### **Zaburzenia serca**

Często: Bradykardia  
Rzadko: Asystolia i (lub) zatrzymanie krążenia, zazwyczaj poprzedzone bradykardią, u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi znieczulającymi  
Nieznana: Blok przedsionkowo-komorowy

### **Zaburzenia naczyniowe**

Bardzo często: Niedociśnienie tętnicze  
Często: Nadciśnienie tętnicze w okresie pooperacyjnym

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: Ostra niewydolność oddechowa, bezdech  
Niezbędnie często: Hipoksja

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Nudności, wymioty  
Niezbędnie często: Zaparcie

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: Świąd

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: Dreszcze w okresie pooperacyjnym  
Niezbędnie często: Ból w okresie pooperacyjnym  
Nieznana: Tolerancja produktu leczniczego

### **Zakończenie leczenia**

Niezbędnie często, po nagłym odstawieniu remifentanylu, obserwowano objawy takie jak tachykardia, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie, zwłaszcza jeśli był stosowany dłużej niż 3 dni (patrz punkt 4.4).

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Podobnie, jak w przypadku wszystkich silnie działających analgetyków opioidowych, objawem przedawkowania produktu Ultiva jest zwiększenie działania farmakologicznego remifentanylu. Ze względu na bardzo krótki czas działania remifentanylu, ryzyko związane z przedawkowaniem występuje tylko bezpośrednio po jego podaniu. Reakcja na odstawienie produktu leczniczego jest szybka, a powrót do stanu wyjściowego następuje w ciągu 10 minut.

### Leczenie

W przypadku przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania, należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie produktu Ultiva, utrzymywać drożność dróg oddechowych, wdrożyć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem i utrzymywać prawidłową czynność układu krążenia. Jeśli zahamowanie ośrodka oddechowego jest związane ze sztywnością mięśni, konieczne może być podanie produktu leczniczego blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. W leczeniu niedociśnienia tętniczego można zastosować płyny dożylnie, produkty lecznicze wywołujące skurcz naczyń a także inne leczenie wspomagające.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki do znieczulenia ogólnego, opioidy; kod ATC: N01AH06

Remifentanyln jest wybiórczym agonistą receptora opioidowego  $\mu$ , charakteryzującym się szybkim rozpoczęciem i bardzo krótkim czasem działania. Działanie remifentanylnu na receptor  $\mu$  jest odwracalne pod wpływem antagonistów opioidowych, takich jak nalokson.

Oznaczenia histaminy u pacjentów i ochotników nie wykazały zwiększenia stężeń histaminy po podaniu remifentanylnu w pojedynczych dawkach do 30 mikrogramów/kg masy ciała.

#### *Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku)*

W randomizowanym (grupy remifentanyln : halotan w stosunku 2:1), otwartym, wieloośrodkowym badaniu w grupach równoległych z udziałem 60 niemowląt i noworodków w wieku  $\leq 8$  tygodni życia (średnio 5,5 tygodnia) z grup I i II wg klasyfikacji ASA, które poddane były operacji nacięcia mięśnia odźwiernika, porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania remifentanylnu (podanego początkowo w postaci infuzji ciągłej w dawce 0,4 mikrograma/kg mc./min; w razie potrzeby podano dodatkowe dawki lub zmieniono szybkość infuzji) z zastosowaniem halotanu (podanego w stężeniu 0,4%, zwiększonym w razie potrzeby). Podtrzymanie znieczulenia osiągnięto poprzez podanie dodatkowo podtlenku azotu ( $N_2O$ ) w stężeniu 70% w mieszaninie z tlenem w stężeniu 30%. Czasy wybudzania były bardziej korzystne w grupie przyjmującej remifentanyln w porównaniu do grupy w której zastosowano halotan (bez istotności statystycznej).

#### *Zastosowanie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (TIVA) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat*

W trzech randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych porównywano zastosowanie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego z użyciem remifentanylnu w chirurgii dziecięcej ze znieczuleniem wziewnym. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Rodzaj zabiegu	Wiek (lata), (N)	Warunki badania (podtrzymanie znieczulenia)	Rozintubowanie (min) [średnia (odchylenie standardowe)]
Zabieg chirurgiczny w obrębie dolnej części jamy brzusznej i (lub) zabieg urologiczny	0,5 – 16 (120)	TIVA: propofol (5 – 10 mg /kg mc./h) + remifentanyl (0,125 – 1,0 mikrograma/kg mc./min)	11,8 (4,2)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0-1,5 MAC) + remifentanyl (0,125-1,0 mikrograma/kg mc./min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Zabiegi chirurgiczne otolaryngologiczne	4 – 11 (50)	TIVA: propofol (3 mg /kg mc./h) + remifentanyl (0,5 mikrograma/kg mc/min)	11 (3,7)
		Znieczulenie wziewne: desfluran (1,3 MAC) + mieszanina N <sub>2</sub> O	9.4 (2,9) Nieistotny
Zabiegi chirurgiczne ogólne lub otolaryngologiczne	2 – 12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2-0,5 mikrograma/kg mc./min) + propofol (100 - 200 mikrogramów/kg mc./min)	Porównywalne czasy rozintubowania (na podstawie ograniczonych danych)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1-1,5 MAC) + mieszanina N <sub>2</sub> O	

W badaniu, w którym porównywano zastosowanie remifentanylu w skojarzeniu z propofolem i remifentanylu w skojarzeniu z sewofluranem podczas zabiegu chirurgicznego w dolnej części jamy brzusznej lub urologicznego, niedociśnienie tętnicze występowało istotnie częściej w grupie, w której zastosowano remifentanyl z sewofluranem, a bradykardia występowała istotnie częściej w grupie w której zastosowano remifentanyl z propofolem. W badaniu, w którym porównywano zastosowanie remifentanylu w skojarzeniu z propofolem i desfluranu w skojarzeniu z podtlenkiem azotu podczas zabiegów chirurgicznych otolaryngologicznych, obserwowano znaczące przyspieszenie rytmu serca u pacjentów, którym podano desfluran z podtlenkiem azotu w porównaniu z grupą otrzymującą remifentanyl z propofolem i w porównaniu z wartościami początkowymi.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ogólne właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu remifentanylu w zalecanych dawkach, efektywny okres półtrwania wynosi 3-10 minut. Średni klirens remifentanylu u młodych, zdrowych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg mc., objętość dystrybucji kompartmentu centralnego 100 ml/kg mc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 350 ml/kg mc. W całym zakresie zalecanych dawek, stężenia remifentanylu we krwi są proporcjonalne do podanej dawki. Zwiększenie szybkości infuzji o 0,1 mikrograma/kg mc./min powoduje zwiększenie stężenia remifentanylu o 2,5 nanograma/ml. Remifentanyl wiąże się z białkami osocza średnio w 70%.

#### Metabolizm

Remifentanyl jest opiodem metabolizowany przez nieswoiste esterazy krwi i tkanek. W wyniku metabolizmu powstaje kwas karboksylowy, który 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. Remifentanyl nie jest substratem dla cholinesterazy osoczowej.

#### Dzieci i młodzież

Średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są zwiększone u młodszych dzieci i od 17. roku życia zmniejszają się do wartości stwierdzanych u młodych, zdrowych osób



doroślých. Okres półtrwania remifentanylu w fazie eliminacji u noworodków nie różni się istotnie od wartości stwierdzanych u młodych, zdrowych osób doroślých. Zmiany działania przeciwbólowego po zmianie szybkości infuzji remifentanylu powinny zachodzić szybko i w stopniu zbliżonym do obserwowanych u zdrowych, młodych osób doroślých.

Farmakokinetyka metabolitu karboksylowego u dzieci w wieku 2-17 lat jest podobna do obserwowanej u młodych, zdrowych osób doroślých, po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

### ***Osoby w podeszłym wieku***

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) klirens remifentanylu jest nieznacznie zmniejszony (o około 25%) w porównaniu z młodszymi pacjentami. Działanie farmakodynamiczne remifentanylu zwiększa się wraz z wiekiem.

U pacjentów w podeszłym wieku wartość  $EC_{50}$  remifentanylu dla tworzenia fal delta w elektroencefalogramie (EEG) jest o 50% mniejsza niż u młodych pacjentów.

Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę początkową remifentanylu należy zmniejszyć o 50% a następnie stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

Szybkie wyprowadzenie z analgezji i sedacji wywołanej przez remifentanyl nie zależy od czynności nerek.

Farmakokinetyka remifentanylu nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia, nawet po podawaniu przez 3 doby na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Klirens metabolitu karboksylowego zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej stężenie metabolitu karboksylowego może przekraczać 250 razy stężenie remifentanylu w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie powoduje klinicznie znaczących objawów działania na receptor opioidowy  $\mu$  u tych pacjentów nawet po ciągłej infuzji remifentanylu przez 3 doby.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanylu podczas dializoterapii.

Metabolit karboksylowy jest usuwany podczas hemodializy co najmniej 30%.

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby***

Farmakokinetyka remifentanylu nie zmienia się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oczekujących na przeszczep wątroby lub w fazie bezwątrobowej operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Stan tych pacjentów należy uważnie monitorować, stopniowo zwiększając dawkę remifentanylu w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta.

### ***Kardioanestezja***

Klirens remifentanylu zmniejsza się o około 20% podczas zabiegów przeprowadzanych w hipotermii (28°C) i krążeniu pozaustrojowym. Obniżenie temperatury ciała zmniejsza klirens w fazie eliminacji o 3% na każdy 1°C.

### ***Przenikanie przez łożysko i do mleka matki***

Badania przenikania remifentanylu 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 samic szczura stwierdzono przenikanie do mleka zarówno remifentanylu, jak i jego metabolitów.

W badaniach klinicznych u ludzi, stężenie remifentanylu we krwi płodu stanowiło ok. 50% stężenia we krwi matki. Współczynnik tętniczo-żylny stężenia remifentanylu u płodu wynosił około 30%, sugerując metabolizm remifentanylu u noworodka.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podpajęczynówkowe podanie psom samego roztworu glicyny (tj. bez remifentanylu) spowodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenie czynności i brak koordynacji kończyn tylnych. Te zjawiska uważa się za następstwa podania glicyny. Glicyna jest powszechnie używanym składnikiem w produktach leczniczych podawanych dożylnie i ta obserwacja nie ma znaczenia dla dożylnego stosowania produktu Ultiva.

Remifentanyl, tak jak inne opioidy, wywoływał wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (ang. action potential duration, APD) w izolowanych włóknach Purkiniego psów. Nie obserwowano tego działania przy stężeniach 1  $\mu\text{M}$  lub większych (które są większe od stężeń w osoczu obserwowanych w praktyce klinicznej). Nie obserwowano tych efektów przy stężeniu 0,1  $\mu\text{M}$ .

Główny metabolit remifentanylu nie wpływał na APD w badanych stężeniach do maksymalnie 10  $\mu\text{M}$ .

Brak jest innych, znaczących klinicznie obserwacji.

#### *Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa*

Wykazano, że remifentanyl zmniejsza płodność samców szczurów po codziennym dożylnym podawaniu przez co najmniej 70 dni w dawce 0,5 mg/kg mc. lub po podaniu w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) dawki przekraczającej 250 razy maksymalną dawkę zalecaną dla ludzi (2 mikrogramy/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 teratogenne 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 wpływało znacząco na przeżycie, rozwój i rozród pokolenia F1.

#### *Genotoksyczność*

Remifentanyl nie wykazywał działania genotoksycznego 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 remifentanylu we krwi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna

Kwas solny rozcieńczony

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Ultiva należy odtwarzać i rozcieńczać tylko przy użyciu roztworów do infuzji wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu nie należy odtwarzać, rozcieńczać ani mieszać z:

- płynem Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań
- płynem Ringera z mleczanami i glukozą, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań.

Produktu nie należy mieszać przed podaniem z propofolem w tym samym worku do infuzji.

Nie należy podawać produktu Ultiva do tej samej linii dożylniej co krew, surowica lub osocze, ponieważ nieswoiste esterazy obecne w produktach krwiopochodnych mogą powodować hydrolizę remifentanylu do jego nieaktywnego metabolitu.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w jednym roztworze przed podaniem.

### **6.3 Okres ważności**

*Produkt leczniczy w postaci proszku*

Ultiva, 1 mg: 18 miesięcy

Ultiva, 2 mg: 2 lata

Ultiva, 5 mg: 3 lata

*Roztwór po odtworzeniu i (lub) rozcieńczeniu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Produktu Ultiva nie należy stosować bez dalszego rozcieńczenia (patrz punkt 6.6). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po odtworzeniu i rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania, które zwykle wynoszą 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenie i (lub) rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po tym czasie, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ultiva, 1 mg: fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 3 ml, zamknięte bromobutyłowym korkiem i aluminiowym kapsłem z plastikową nakładką w tekturowym pudełku.

Ultiva, 2 mg: fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml, zamknięte bromobutyłowym korkiem i aluminiowym kapsłem z plastikową nakładką w tekturowym pudełku.

Ultiva, 5 mg: fiołki z bezbarwnego szkła o pojemności 10 ml, zamknięte bromobutyłowym korkiem i aluminiowym kapsłem z plastikową nakładką w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 5 fiolek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Ultiva należy przygotować do podania dożylnego dodając odpowiednio 1, 2 lub 5 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania roztworu remifentanylu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór po

odtworzeniu jest przejrzysty, bezbarwny i praktycznie nie zawiera cząstek stałych. Po odtworzeniu, produkt leczniczy Ultiva można podawać tylko po uprzednim rozcieńczeniu do stężenia 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, dla dzieci w wieku  $\geq 1$  roku życia od 20 do 25 mikrogramów/ml) stosując jeden z następujących dożylnych płynów infuzyjnych:

Rozcieńczenie zależy od możliwości technicznych urządzenia infuzyjnego i przewidywanego zapotrzebowania pacjenta.

- Woda do wstrzykiwań
- Glukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań,
- Glukoza, 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań i sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
- Sodu chlorek, 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań,
- Sodu chlorek, 4,5 ml (0,45%), roztwór do wstrzykiwań.

Wykazano zgodność produktu Ultiva z wymienionymi płynami infuzyjnymi, podawanymi przez wspólny cewnik dożylny:

- płyn Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań
- płyn Ringera z mleczanami i glukozą, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań.

Wykazano, że produkt Ultiva można podawać przez wspólny cewnik dożylny z propofolem.

Odtworzony produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Poniższe tabele (6-10) przedstawiają zalecenia dotyczące szybkości infuzji produktu Ultiva:

**Tabela 6: Ultiva - szybkość infuzji (ml/kg mc./h)**

<b>SZYBKOŚĆ PODAWANIA (mikrogramy/ kg mc./min)</b>	<b>SZYBKOŚĆ INFUZJI (ml/kg mc./h) dla następujących stężeń roztworu</b>			
	<b>20 mikrogramów/ml 1 mg/50 ml</b>	<b>25 mikrogramów/ml 1 mg/40 ml</b>	<b>50 mikrogramów/ml 1 mg/20 ml</b>	<b>250 mikrogramów/ml 10 mg/40 ml</b>
0,0125	0,038	0,03	0,015	niezalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	niezalecane
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

**Tabela 7: Ultiva - szybkość infuzji (ml/h) roztworu o stężeniu 20 mikrogramów/ml**

<b>DAWKĄ (mikrogramy/ kg mc./min)</b>	<b>MASA CIAŁA PACJENTA (kg)</b>						
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>60</b>
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

**Tabela 8: Ultiva - szybkość infuzji (ml/h) roztworu o stężeniu 25 mikrogramów/ml**

DAWKA (mikrogramy/ 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 9: Ultiva - szybkość infuzji (ml/h) roztworu o stężeniu 50 mikrogramów/ml**

DAWKA (mikrogramy/ 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 10: Ultiva - szybkość infuzji (ml/h) roztworu o stężeniu 250 mikrogramów/ml**

DAWKA (mikrogramy/ 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**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ultiva, 1 mg: 4580  
Ultiva, 2 mg: 4581  
Ultiva, 5 mg: 4582

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.1999  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**