

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULTİVA™ 5 mg enjektabl toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakonda;

5mg Remifentanil'e eşdeğer remifentanil hidroklorür (1 mg/ml)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon

Steril, apirojen, beyaz-kırık beyaz renkte liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ULTİVA, kardiyak cerrahiyi de içeren cerrahi işlemler süresince, genel anestezinin induksiyonu ve/veya devamı sırasında yakın gözetim altında, analjezik ajan olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ULTİVA sadece, solunum ve kalp fonksiyonlarını izlemek ve desteklemek için yeterli donanıma sahip yerlerde ve anestezi ilaçlarının kullanımı, solunum ve kalbin canlandırılması dahil potent opioidlerin beklenen yan etkilerini tanıyıp müdahale etme konusunda özel olarak eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalıdır. Böyle bir eğitim hastanın solunum yollarının açılması ve solunum yollarının açıklığının sürdürülmesini de içermelidir. ULTİVA'nın devamlı infüzyonu hızlı akan i.v kanüle kalibre edilmiş infüzyon cihazı ile ya da özel şekilde ayarlanmış i.v hat yoluyla uygulanmalıdır. Bu infüzyon hattı potansiyel ölü boşlukları en aza indirmek için venöz kanüle ya da yakınına bağlanmalıdır. (Bkz. Hastanın anestezi ihtiyacına

göre ULTİVA dozunu ayarlamaya yardımcı, vücut ağırlığı ile infüzyon hızları örneklerini içeren tabloların bulunduğu uygulama talimatları).

Kullanımdan sonra kalan ULTİVA'nın uzaklaştırılması için hattın yeterli derecede temizlenmesinde infüzyon hattının ayrılması veya tıkanmasının önlenmesine dikkat edilmelidir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

ULTİVA enjeksiyonluk çözelti haline getirildiğinde ve daha sonra aşağıdaki i.v. sıvılardan birisi ile karıştırılarak 20-250mikrogram/ml'ye (yetişkinler için önerilen seyreltme 50mikrogram/ml, 1 yaş ve üstü çocuklar için ise 25mikrogram/ml'dir) seyreltildiğinde oda sıcaklığında (25⁰C) 24 saat stabildir.

Genel anestezi için tavsiye edilen seyreltme 50mikrogram/ml'dir.

-Sterilize Enjeksiyonluk Su

- %5 Dekstroz

- %5 Dekstroz ve %0.9 Sodyum Klorür

- % 0.9 Sodyum Klorür

- %0.45 Sodyum Klorür

(ULTİVA'yı hastanın anestezi ihtiyaçlarına göre ayarlama yardımcı tablolar dahil uygulama talimatlarına bakınız)

Genel anestezi

ULTİVA uygulaması hastanın cevabına göre bireyselleştirilmelidir. ULTİVA'nın genel anestezi tek ajan olarak kullanımı önerilmemektedir.

Yetişkinler:

Aşağıdaki tablo başlangıç infüzyon hızlarını ve doz aralığını göstermektedir.

Tablo: Yetişkinler için doz bilgileri

Endikasyon	Bolus infüzyon (mikrogram/kg)	Sürekli infüzyon (mikrogram/kg/dak)	
		Başlangıç hızı	Aralık
Ventilasyonlu hastalarda anestezi indüksiyonu	1 (en az 30 saniyelik bir sürede uygulayın)	0.5 – 1	-

Ventilasyonlu hastalarda anestezinin sürdürülmesi	0.5-1	0.4	0.1-2
- Nitroz oksid (%66)	0.5-1	0.25	0.05-2
- İzofluran (Başlangıç dozu 0.5 MAC)	0.5-1	0.25	0.05-2
- Propofol (Başlangıç dozu 100mikrogram/kg/dak)			
Spontan ventilasyonlu anestezi	Önerilmez	0.04	0.025-0.1

ULTİVA indüksiyonda bolus infüzyon olarak verildiğinde en az 30 saniyelik bir süre içinde uygulanmalıdır. Yukarıda önerilen dozlarda remifentanil anesteziyi devam ettirmek için gerekli olan hipnotik madde miktarını önemli oranda azaltır. Bu nedenle, anestezinin aşırı derinliğini önlemek için izofluran ve propofol yukarıda önerildiği şekilde uygulanmalıdır (Bkz. Bir arada uygulanan ilaçlar). Remifentanil ile birlikte kullanılan hipnotiklerin önerilen dozları için geçerli bir veri bulunmamaktadır.

Anestezi indüksiyonu

ULTİVA anestezi indüksiyonunda propofol, tiopental ya da izofluran gibi hipnotik bir madde ile uygulanmalıdır. ULTİVA, en az 30 saniyelik bir süre içinde, 1 mikrogram/kg'lık başlangıç bolus infüzyonu yapılarak ya da başlangıç infüzyonu yapılmadan, 0.5-1 mikrogram/kg/dakikalık infüzyon hızıyla uygulanabilir. ULTİVA infüzyonunun başlangıcından 8-10 dakikadan daha fazla bir süre sonra endotrakeal entübasyon uygulanacaksa bolus infüzyon gerekli değildir.

Anestezinin sürdürülmesi

Endotrakeal entübasyondan sonra ULTİVA'nın infüzyon hızı, anestezi tekniğine göre, yukarıdaki tabloda açıklandığı şekilde azaltılmalıdır. ULTİVA'nın etkisinin hızla başlaması ve kısa süre devam etmesi nedeniyle, anestezi sırasında uygulama hızı, istenilen mü-opioid cevaba ulaşmak için her 2-5 dakikada bir %25-50'lik aralıklarla aşağı ya da %25-100'lük aralıklarla yukarı ayarlanabilir. Hafif anesteziye cevap olarak her 2-5 dakikada takviye bolus infüzyonlar uygulanabilir.

Spontan ventilasyonlu anestezi

Spontan ventilasyonlu anesteziye solunum depresyonu oluşumu muhtemeldir. Hastanın ihtiyacına göre dozun ayarlanmasında özel dikkat gösterilmelidir ve solunumun desteklenmesi

gerekli olabilir. Anestezinin indüksiyonu ve devam ettirilmesi için tavsiye edilen başlangıç infüzyon hızı etki elde edilene kadar artırılmak üzere 0.04mikrogram/kg/dak.'dır. 0.025-0.1mikrogram/kg/dak.'lık infüzyon hızlarında çalışılmıştır. Bolus enjeksiyon önerilmez.

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler

ULTİVA'nın etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle ilacın kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde hiçbir opioid etki kalmayacaktır. Postoperatif ağrı beklenen cerrahi operasyona alınacak hastalarda analjezikler, ULTİVA'nın kesilmesinden önce veya kesilmesinden hemen sonra uygulanmalıdır. Etki süresi daha uzun olan analjeziğin maksimum etkiye ulaşması için yeterince süre geçmesi sağlanmalıdır. Analjeziklerin seçimi cerrahi operasyona ve hastanın postoperatif bakım seviyesine uygun olmalıdır.

Birarada uygulanan ilaçlar

Remifentanil, anestezi için gereken inhalasyon anesteziikleri, hipnotik ve benzodiazepinlerin miktarlarını veya dozlarını azaltır (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Anestezide kullanılan izofluran, tiyopentan, propofol ve temazepam gibi ajanların dozları remifentanil ile kullanıldıklarında %75 oranına kadar azaltılmaktadır.

Kalp cerrahisi

Yetişkinler:

Tablo: Kalp cerrahisi anestezisi için doz bilgileri:

Endikasyon	ULTİVA bolus infüzyon mikrogram/kg	ULTİVA devamlı infüzyon mikrogram/kg/dak	
		Başlama hızı	İnfüzyon hızı
İntübasyon	Önerilmez	1	-
Anestezinin devamı			
• İzofluran (başlangıç doz 0.4 MAC)	0.5-1	1	0.003-4
• Propofol (başlangıç doz 50 mikrogram/kg/dak)	0.5-1	1	0.01-4.3

Anestezi indüksiyonu

Hipnotik ajan uygulaması sonrası bilinç kaybı oluştuğunda, ULTİVA başlangıç infüzyon hızı 1 mikrogram kg/dak olarak verilmelidir. Kalp cerrahisinde indüksiyon sırasında ULTİVA'nın bolus infüzyon şeklinde uygulanması önerilmemektedir.

Anestezinin sürdürülmesi

Endotrakeal intübasyon sonrası ULTİVA infüzyon hızı hastanın gereksinimlerine göre titre edilmelidir. Gerekliğinde ek bolus dozlar verilebilir. Ventriküler fonksiyon bozukluğu gibi yüksek riskli kalp hastalarında maksimum bolus doz 0.5 mikrogram/kg olarak verilmelidir. Bu önerilen dozlar, hipotermik kardiyopulmoner by-pass sırasında da uygulanabilir (Bkz: Farmakokinetik özellikler-Kalp cerrahisi).

Bir arada kullanılan ilaçlar

Yukarıdaki tabloda önerilen dozlara göre, remifentanil, anestezinin sürdürülmesi için gereken hipnotik ajan doz miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle izofluran, halotan ve sevofluran, fazla derin anesteziden kaçınmak için yukarıda önerildiği gibi uygulanmalıdır. Remifentanilin diğer hipnotiklerle birlikte kullanımında doz önerisi için geçerli bir veri bulunmamaktadır. (Bkz: Yetişkinler ve birlikte kullanılan ilaçlar).

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler

ULTİVA kesilmeden önce hastalara alternatif analjezik verilerek, analjeziğin maksimum etkiye ulaşması için yeterince süre geçmesi sağlanmalıdır. Analjeziklerin seçimi cerrahi operasyona ve hastanın post-operatif bakım seviyesine uygun olmalıdır (Bkz: Yetişkinler-İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler). ULTİVA infüzyonu infüzyon kesilene kadar en az 10 dakikalık aralarla %25'lik azaltmalarla kesilmelidir. Ventilasyondan çıkarılma sırasında ULTİVA infüzyonu sadece düşük titrasyonda tutulmalıdır ve yükseltmemelidir. Alternatif analjeziklerle eksik tamamlanmalıdır. Taşikardi ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler uygun alternatif ajanlarla tedavi edilmelidir.

Uygulama şekli:

ULTİVA sadece intravenöz kullanım içindir ve epidural veya intratekal enjeksiyonla uygulanmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Kullanılmadan önce sulandırılması gerekir. Tarif edildiği şekilde hazırlandığında ULTİVA çözeltisi berrak ve renksizdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda remifentanilin farmakokinetik profili değişmediğinden, sağlıklı yetişkinlere kıyasla doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda remifentanilin farmakokinetik profili değişmediğinden, sağlıklı yetişkinlerde kullanıma kıyasla başlangıç dozunda ayarlama gerekmez. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği bulunan hastalar remifentanilin solunumu deprese edici etkisine karşı biraz daha duyarlı olabilirler. Bu hastalar dikkatle izlenmeli ve remifentanil dozu hastanın bireysel ihtiyacına göre belirlenip ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

1-12 yaş arası çocuklar için;

Genel anestezi:

Anestezi indüksiyonu

Doz önerisinde bulunmak için yeterli veri mevcut değildir.

Anestezinin sürdürülmesi

Tablo: Çocuk hastalarda (1-12 yaş) anestezinin sürdürülmesi için doz bilgileri:

Birlikte kullanılan anestezi ajanı	ULTİVA bolus infüzyon mikrogram/kg	ULTİVA devamlı infüzyon mikrogram/kg/dak	
		Başlangıç hızı	Sürdürme hızı
Nitröz oksit (%70)	1	0.4	0.4-3
Halotan (başlangıç dozu 0.3 MAC)	1	0.25	0.05-1.3
Sevofluran (başlangıç dozu 0.3 MAC)	1	0.25	0.05-0.9
İzofluran (başlangıç dozu 0.3 MAC)	1	0.25	0.06-0.9

Bolus infüzyon şeklinde verildiğinde ULTİVA en az 30 saniyede uygulanmalıdır. Eğer simültane bolus doz verilmemişse, ULTİVA infüzyonundan en az 5 dakika sonraya kadar cerrahi işlem başlatılmamalıdır. Cerrahi prosedürün uygunluğuna göre çocuk hastalar monitör edilmeli ve analjezinin derinliği için de doz titrasyonu yapılmalıdır.

Bir arada kullanılan ilaçlar

Yukarıdaki tabloda önerilen dozlara göre, remifentanil, anestezinin sürdürülmesi için gereken hipnotik ajan doz miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle izofluran, halotan ve sevofluran, fazla derin anesteziden kaçınmak için yukarıda önerildiği gibi uygulanmalıdır. Remifentanilin diğer hipnotiklerle birlikte kullanımında doz önerisi için geçerli bir veri bulunmamaktadır. (Bkz: Yetişkinler ve birlikte kullanılan ilaçlar).

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler

İnfüzyon kesilmesini takiben, ULTİVA'nın analjezik etkisi yetişkinlerde görülene benzer şekilde hızlı bir biçimde tamamen ortadan kaybolur. Post-operatif dönemde uygun bir analjezik uygulanmalıdır.

Yeni doğanlar (1 yaşından küçük hastalar)

Remifentanilin yeni doğanlardaki (1 yaşından küçük) farmakokinetiği vücut ağırlığı farklılıkları için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yetişkinlerdekine benzerdir. Fakat bu yaş grubuna doz önerilerinde bulunmak için yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Kalp cerrahisinde doz önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Genel anestezi: 65 yaşın üzerindeki hastalarda remifentanilin başlangıç dozu yetişkinler için önerilen dozun yarısı kadar olmalı ve bu hasta popülasyonunda remifentanilin farmakolojik etkisine karşı duyarlılık arttığı için, doz hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Kalp cerrahisi: Başlangıç dozunun azaltılmasına gerek yoktur.

Yoğun bakım: Doz azaltılması gerekmez.

Diğer:**Obez hastalar:**

Obez hastalarda ULTİVA dozu azaltılmalıdır. Bu popülasyonda remifentanilin dağılım hacmi ve klerensi gerçek vücut ağırlığına göre ideal vücut ağırlığı ile daha iyi korelasyon gösterdiğinden, doz ideal vücut ağırlığına dayandırılmalıdır.

Nöroşirürji :

Nörolojik cerrahiye alınacak hastalar üzerinde yapılmış olan sınırlı sayıdaki klinik araştırma özel bir doz önerisinin gerekli olmadığını göstermiştir.

ASA III/IV hastaları:

Genel anestezi; potent opioidlerin hemodinamik etkileri bu hastalarda daha fazla bildirildiğinden bu kişilerde ULTİVA uygulamasında dikkat edilmelidir. Bu nedenle, dozda başlangıçta azaltma, daha sonra etkiye göre ayarlama önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Formülasyonunda glisin bulunduğu için ULTİVA'nın epidural ve intratekal kullanımı kontrendikedir. ULTİVA preparatın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine ve diğer fentanil analoglarına aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ULTİVA, sadece solunum ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi ve desteklenmesi için yeterli donanım bulunduğu ve anestezi ilaçlarının kullanımı, solunum ve kalbin canlandırılması dahil potent opioidlerin beklenen advers etkilerini tanıyıp müdahale etme konusunda özel olarak eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalıdır. Böyle bir eğitim, hastanın solunum yollarının açılması, solunum yollarının açıklığının ve yardımcı ventilasyonun sürdürülmesini de içine almalıdır. Bütün opioidlerde olduğu gibi, ULTİVA'nın genel anestezide tek ajan olarak kullanımı önerilmez.

Kas sertliğinin önlenmesi ve tedavisi: ULTİVA'nın tavsiye edilen dozlarda kullanımıyla kas sertliği meydana gelebilir. Diğer opioidlerde olduğu gibi, kas sertliği oluşma sıklığı doz ve uygulama hızına bağlıdır. Bu nedenle, bolus infüzyon, en az 30 saniyelik bir sürede uygulanmalıdır. Remifentanil tarafından meydana gelen kas sertliği hastanın klinik durumu göz önüne alınarak uygun destekleyici önlemlerle tedavi edilmelidir. Anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelen aşırı kas sertliği nöromüsküler bloke edici bir ajanın ve/veya ek

olarak hipnotik ajanların uygulanmasıyla tedavi edilmelidir. Analjezik olarak remifentanil uygulaması sırasında görülen kas sertliği remifentanil uygulamasının durdurulması ya da uygulama hızının azaltılması ile tedavi edilebilir. Remifentanil infüzyonunun kesilmesini takiben kas sertliğindeki çözülme bir kaç dakika içinde gerçekleşir. Alternatif olarak bir opioid antagonisti kullanılabilir, fakat bu, remifentanilin analjezik etkisini azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir.

Solunum depresyonunun tedavisi: Bütün potent opioidlerde olduğu gibi, ani analjezi belirgin bir solunum depresyonuna eşlik eder. Bu nedenle, remifentanil yalnız solunum depresyonunu izleme ve bunun üstesinden gelme kolaylıklarının bulunduğu yerlerde kullanılmalıdır. Solunum depresyonunun görünüşü, infüzyon hızının %50 azaltılması ya da infüzyonun geçici olarak durdurulmasını içine almak üzere uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır. Diğer fentanil analoglarından farklı olarak, remifentanilin uzun süre uygulamayı takiben bile yinelenen solunum yolu depresyonuna neden olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte, operasyon sonrası anesteziden çıkışa pek çok faktör etkili olabileceğinden, hastanın kendine gelip taburcu edilmesinden önce bilincinin yerinde olduğundan ve yeterli spontan ventilasyona ulaşıldığından emin olmak önem taşır.

Kardiyovasküler etkiler: Hipotansiyon ve bradikardi (Bkz: İstenmeyen etkiler) ULTİVA infüzyon hızının ya da aynı zamanda uygulanan anestezi dozunun azaltılmasıyla ya da uygun antikolinergik, vazopresör ajanlar, i.v sıvıların kullanımıyla kontrol altına alınabilir. Kuvvetten düşmüş, hipovolemik ve yaşlı hastalar remifentanilin kardiyovasküler etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler.

Etkinin çabuk ortadan kalkması: ULTİVA'nın etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle uygulamanın kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde hiçbir opioid aktivite kalmayacaktır. Post-operatif ağrı beklenen cerrahi operasyona alınan hastalarda ULTİVA'nın kesilmesinden önce veya kesilmesinden hemen sonra analjezikler uygulanabilir. Daha uzun süre etkili analjeziğin maksimum etkisine ulaşmak için yeterli süre bulunması sağlanmalıdır. Analjezik seçimi hastanın geçirdiği cerrahi operasyona ve ameliyat sonrası bakım seviyesine uygun olmalıdır.

Yanlış uygulama: İntravenöz hat i.v sıvı ya da diğer ilaçlarla boşalırsa i.v hat ve/veya kanülün ölü boşluğunda solunum depresyonu, apne ve/veya kas sertliğine neden olabilecek miktarda ULTİVA bulunabilir. Bu durumu önlemek için, ULTİVA hızlı akışlı i.v hatta uygulanmalı; ya da kalan ilacın yeterli şekilde temizlendiği veya ULTİVA uygulanmasını takiben uzaklaştırılan, sadece ULTİVA'ya ayrılmış bir i.v hat kullanılmalıdır.

İlaç alışkanlığı: Diğer opioidlerde olduğu gibi, remifentanil bağımlılık meydana getirebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Remifentanil, plazmakolinesteraz tarafından metabolize edilmez; bu nedenle, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşimi beklenmez.

Diğer opioidlerde olduğu gibi, remifentanil, inhalasyon ve i.v anesteziplerinin ve benzodiazepinlerin anestezi için gereken miktarlarını ve dozlarını azaltır (Bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). Bir arada kullanılan SSS depresanı ilaçların dozu azaltılmazsa, hastalarda bu ilaçlarla ilgili yan etki insidansında artış görülebilir.

Birlikte beta-blokörler ya da kalsiyum kanal blokör ajanlar gibi kardiyak antidepresan ilaçlar kullanan hastalarda ULTİVA'nın kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) daha şiddetli olarak gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya /doğum /ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ULTİVA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelere yeterli ve iyi kontrol edilmiş araştırmalar yapılmamıştır. Bu nedenle, ULTİVA'nın gebelikte kullanımı ancak olası faydaların fetüse olası risklerden daha fazla olduğuna karar verilen durumlarda uygundur.

Doğum ağrıları ve doğum: Remifentanilin doğum ağrıları ve doğum sırasındaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Remifentanilin sezaryan ya da normal doğum sırasında kullanımı için

yeterli veri bulunmamaktadır. Remifentanil plasentayı geçer ve fentanil analogları bebekte solunum depresyonuna neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Remifentanilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, fentanil analogları anne sütüne geçtiğinden ve sıçan sütünde remifentanil ile ilgili maddeler bulunduğundan süt veren annelere remifentanil verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ULTİVA'nın üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Anestezik ajanlar kullanılan bir tedaviden sonra hastanın erken taburcu edilmesi düşünülüyorsa hastaya araba kullanmaması ve makine çalıştırmaması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Remifentanil ile ilgili olarak en yaygın görülen advers etkiler mü-opioid agonist farmakolojisinin direkt uzantısıdır. Kontrollü anestezi çalışmalarının tüm fazlarından yararlanılarak tespit edilmiş, remifentanilin tavsiye edilen dozlarda verilmesiyle görülen yan etkiler ve insidansları şöyledir:

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Bir ya da daha fazla anestezik ilaç ile birlikte remifentanil kullanılan hastalarda anafilaksi dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İlaç bağımlılığı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	İskelet kası rijiditesi
Seyrek:	Sedasyon (genel anestezi uyanma sırasında)
Bilinmiyor:	Konvülziyonlar

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:	Bradikardi
Seyrek:	Bir ya da daha fazla anestezi ilaç ile birlikte remifentanil kullanılan hastalarda genellikle bradikardi ardından asistol/kardiyak arrest bildirilmiştir.
Bilinmiyor:	Atrioventriküler blok.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın:	Hipotansiyon
Yaygın:	Postoperatif hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:	Akut solunum depresyonu, apne
Yaygın olmayan:	Hipoksi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Bulantı, kusma
Yaygın olmayan:	Konstipasyon

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın:	Kaşıntı
---------	---------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Postoperatif titreme
Yaygın olmayan:	Postoperatif acılar
Bilinmiyor:	İlaç bağımlılığı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bütün potent opioid analjeziklerde olduğu gibi, doz aşımı remifentanilin bilinen farmakolojik etkilerinin uzantısı olarak görülür. ULTİVA'nın etki süresinin çok kısa olması nedeniyle, ilacın uygulanmasını takip eden kısa süre içinde doz aşımı ile meydana gelen toksik etki potansiyeli sınırlıdır. İlacın bırakılmasından sonra cevap hızla geri döner ve on dakika içinde başlangıç durumuna dönlür.

İlacın aşırı dozda alındığını düşündüren bulgular varsa ya da böyle bir durumdan şüpheleniliyorsa, ULTİVA uygulaması kesilmeli, hastanın solunum yollarının açıklığı devam ettirilmeli, oksijen ile kontrollü ya da yardımcı ventilasyona başlanmalı ve kardiyovasküler fonksiyonlar yeterli derecede sürdürülmelidir. Kas sertliği nedeniyle ortaya çıkan solunum depresyonu durumunda yardımcı ya da kontrollü solunumu kolaylaştırmak için nöromüsküler bloke edici bir ajan kullanımı gerekebilir. Hipotansiyonun tedavisi için, intravenöz sıvılar ve vazopressörler kullanılabilir ve diğer destekleyici önlemler alınabilir. Şiddetli solunum depresyonu ve kas sertliğini kontrol altına almak için, spesifik antidot olarak nalokson gibi bir opioid antagonisti intravenöz yoldan uygulanabilir. ULTİVA aşırı dozajını takiben gelişen solunum depresyonunun süresinin opioid antagonistinin etki süresini aşması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid anestezikler

ATC-kodu: N01AH06

Remifentanil, etkisi hızla başlayan ve çok kısa süren selektif bir mü-opioid agonistidir. Remifentanilin mü-opioid aktivitesi nalokson gibi narkotik antagonistlerle antagonize edilir. Sağlıklı gönüllüler ve hastalar üzerinde yapılmış olan histamin testleri remifentanilin 30mikrogram/kg doza kadar bolus uygulamasından sonra histamin seviyelerinde yükselme olmadığını göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Remifentanilin tavsiye edilen dozlarda uygulamasını takiben etkili biyolojik yarılanma ömrü 3-10 dakikadır.

Dağılım:

Genç, sağlıklı yetişkinlerde remifentanilin ortalama klerensi 40ml/dak/kg, santral dağılım hacmi 100ml/kg ve kararlı durum dağılım hacmi 350ml/kg'dır. Remifentanilin kan konsantrasyonları tavsiye edilen doz aralığında uygulanan doz ile orantılıdır. İnfüzyon hızındaki her 0.1mikrogram/kg/dak.'lık artış için remifentanilin kan konsantrasyonlarında 2.5ng/ml artış meydana gelir. Remifentanil plazma proteinlerine yaklaşık %70 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Remifentanil, spesifik olmayan kan ve doku esterazları tarafından metabolize olmaya duyarlı bir "esteraz ile metabolize olan opioid"dir. Remifentanilin metabolizasyonu sonucu inaktif karboksilik asit metaboliti oluşur (remifentanilin 1/4600'ü kadar potenttir). Sağlıklı yetişkinlerde metabolitin yarılanma ömrü 2 saattir.

Eliminasyon:

Remifentanilin yaklaşık %95'i karboksilik asit metaboliti olarak idrarla atılır. Remifentanil plazma kolinesterazı için substrat değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Remifentanil bazlı sedasyonun geri dönüşü renal fonksiyonun bozukluğundan etkilenmez. Değişen derecelerde renal yetmezliği olan hastalarda, yoğun bakımda 3 güne kadar olan uygulamalardan sonra bile remifentanilin farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik görülmemiştir. Renal yetmezliği olan hastalarda karboksilik asit metabolitinin klerensi azalır. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği bulunan yoğun bakım hastalarının bazılarında karboksilik asit metabolitinin konsantrasyonu remifentanil kararlı durum düzeyinin 250 katını aşabilir. Bu hastalarda remifentanilin 3 güne kadar infüzyon olarak uygulamalarından sonra bile bu metabolitin birikmesinin mü-opioidlerin klinik etkileriyle sonuçlanmadığı klinik veriler tarafından gösterilmiştir. Renal replasman tedavisinde remifentanilin atıldığına dair bir kanıt yoktur. Karboksilik asit metaboliti ise hemodiyaliz sırasında en az %30 civarında atılır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer transplantı yapılması düşünülen şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan ya da karaciğer transplant cerrahisinin anhepatik fazı süresince remifentanilin farmakokinetiği değişmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalar, remifentanilin solunumu deprese

edici etkisine karşı biraz daha duyarlı olabilirler. Bu hastalar yakından izlenmeli ve remifentanil dozu hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Çocuklar:

5 gün-17 yaş arasındaki çocuk hastalarda, ortalama klerens ve kararlı durum dağılım hacmi genç çocuklarda yüksektir ve 17 yaşından itibaren sağlıklı genç yetişkinlerde düşmeye başlar. Remifentanilin yarı ömrü yeni doğanlarda önemli değişiklik göstermez. Bu da remifentanilin infüzyonundaki değişim sonrası analjezik etki değişiminin genç, sağlıklı yetişkinlerdekine benzer şekilde hızlı olduğunu gösterir. 2-17 yaş arasındaki çocuk hastalarda karboksilik asit metabolitinin farmakokinetiği vücut ağırlığındaki farklılıkların düzeltilmesinden sonra yetişkinlerdeki ile aynıdır.

Yaşlılar:

Genç hastalarla karşılaştırıldığında remifentanilin klerensi yaşlı hastalarda (>65) biraz (yaklaşık %25) düşer. Remifentanilin farmakodinamik aktivitesi artan yaş ile artar. Yaşlı hastalarda elektroensefalogramda (EEG) delta dalgalarının oluşumu için remifentanil EC50 genç hastalardakilerden %50 daha düşüktür. Bu nedenle, yaşlı hastalarda remifentanil başlangıç dozu %50 oranında azaltılmalı ve sonra hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Plasental geçiş:

Maternal kandaki remifentanil konsantrasyonunun %50'si kadarı fetal kanda gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek başına glisin formülasyonunun köpeklerde intratekal uygulaması ajitasyon, ağrı ve ekstremitte disfonksiyonu ve koordinasyon bozukluğuna yol açmıştır. Bu etkilerin glisin yardımcı maddesine karşı geliştiği düşünülmektedir. Glisin intravenöz ürünlerde yaygın olarak kullanılan bir yardımcı maddedir ve bu bulgu intravenöz Ultiva uygulaması ile ilişkili değildir.

Diğer opioid agonistler gibi remifentanil, köpek izole Purkinje liflerinde aksiyon potansiyeli süresini (APD) artırır. Remifentanil için bu etkiler $\geq 1\mu\text{M}$ konsantrasyonda (klinik uygulamada elde edilen plazma konsantrasyonundan yüksek) görülür. $0.1\mu\text{M}$

konsantrasyonda bu etkiler ortaya çıkmamıştır.

Temel metabolit remifentanil asit test edilen en yüksek konsantrasyonda (10µM) APD üzerine etki göstermemiştir.

Remifentanilin erkek sıçanlarda intravenöz enjeksiyon ile en az 70 gün 0.5mg/kg dozda (insanda önerilen en yüksek bolus dozu olan 2 mikrogram/kg dozun yaklaşık 250 katı) uygulanmasında fertilitiyi düşürdüğü gösterilmiştir. Dişi sıçanlarda çiftleşme öncesi en az 15 gün 1mg/kg dozda uygulamada fertilitite etkilenmemiştir. Remifentanil ile sıçanlarda 5mg/kg ve tavşanlarda 0.8mg/kg doza dek teratojenik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda gebeliğin geç dönemi ve laktasyon sırasında 5mg/kg IV remifentanil uygulaması F1 kuşağının sağkalım, gelişme ya da üreme performansında anlamlı etkiye yol açmamıştır.

Remifentanilin bakteri, sıçan karaciğeri ya da fare kemik iliğinde in vivo koşullarda genotoksik aktivitesi saptanmamıştır. Bununla birlikte, in vitro koşullarda farklı memeli hücre sistemlerinde metabolik aktiasyon sistemi varlığında pozitif yanıt saptanmıştır. Bu aktivite yalnızca terapötik kan düzeyinden çok yüksek konsantrasyonlarda görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

pH ayarı için seyreltik hidroklorik asit çözeltisi

Glisin

6.2. Geçimsizlikler

ULTİVA sadece tavsiye edilen infüzyon çözeltileri ile karıştırılmalıdır (Bkz. Uygulama talimatı)

ULTİVA Ringer Laktat Enjeksiyonu ve Ringer Laktat ve %5 Dekstroz solüsyonu ile karıştırılmamalıdır.

ULTİVA propofol ile aynı intravenöz çözelti içinde karıştırılmamalıdır.

ULTİVA kan/serum/plazma ile aynı intravenöz hat içinde uygulanmamalıdır. Kanda bulunan non-spesifik esterazlar remifentanilin inaktif metabolitlere hidrolizine neden olabilirler.

ULTİVA uygulanmadan önce diğer terapötik ajanlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Talimatlara uygun şekilde hazırlanmış olan çözelti oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat stabildir. Bununla birlikte, ULTİVA antimikrobiyal koruyucu içermediğinden hazırlanan çözeltinin sterilitesinin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Hazırlanan enjektabl çözeltiler derhal kullanılmalı ve kullanılmayanlar atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 adet 10 ml'lik flakon, karton kutularda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama talimatı

ULTİVA, çözelti haline getirildikten ve aşağıdaki i.v sıvılardan biriyle 20-250mikrogram/ml'ye seyreltildikten (yetişkinler için önerilen seyreltme 50mikrogram/ml, 1 yaş ve üstü çocuklar için ise 25mikrogram/ml'dir) sonra oda sıcaklığında (25°C) 24 saat stabildir. Genel anestezi için 50mikrogram/ml'ye seyreltilmesi önerilmektedir.

Sterilize Enjeksiyonluk Su

%5 Dekstroz

%5 Dekstroz ve %0.9 Sodyum Klorür

%0.9 Sodyum Klorür

%0.45 Sodyum Klorür

ULTİVA'nın 'running i.v kateter' içine uygulandığında aşağıdaki intravenöz sıvılarla geçimli olduğu gösterilmiştir.

Ringer Laktat

Ringer Laktat ve %5 Dekstroz

ULTİVA'nın 'running kateter' içine uygulandığında propofol ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki tablo ULTİVA infüzyon hızları için bilgi vermektedir.

Tablo 1: ULTİVA enjeksiyon için infüzyon hızları (ml/kg/sa)

İlaç dağılım hızı (mikrogram/kg/dak)	Çözelti konsantrasyonu için infüzyon dağılım hızı (ml/kg/sa)			
	20mikrogr am/ml 1mg/50ml	25mikrogra m/ml 1mg/40ml	50mikrogram/ ml 1mg/20ml	250mikrogram/ml 10mg/40ml
0.0125	0.038	0.03	0.015	önerilmez
0.025	0.075	0.06	0.03	önerilmez
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

Tablo 2: 20mikrogram/ml çözelti için ULTİVA'nın infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mikrogram/kg/dak)	Hasta ağırlığı (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

Tablo 3 : 25mikrogram/ml çözelti için ULTİVA'nın infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mikrogram/kg/dak.)	Hasta Ağırlığı (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	33.4	38.4	43.2	48.0

Tablo 4: 50mikrogram/ml çözelti için ULTİVA'nın infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mikrogram/kg/dak)	Hasta Ağırlığı (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

Tablo 5: 250mikrogram/ml çözelti için ULTİVA'nın infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mikrogram/k g/dak.)	Hasta Ağırlığı (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. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza, B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel no: 0 212 339 44 00

Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

105/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 30.4.1999

Ruhsat Yenileme Tarihi: 04.01.2006

10. KÜB'ün YENİLEME TARİHİ