

Písomná informácia pre používateľa

Ultiva 2 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

remifentanílium-chlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ultiva 2 mg a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ultivu 2 mg
3. Ako používať Ultivu 2 mg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ultivu 2 mg
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ultiva 2 mg a na čo sa používa

Ultiva 2 mg obsahuje liečivo nazývané remifentanil. Patrí do skupiny liekov známych ako opioidy, ktoré sa používajú na zmiernenie bolesti. Ultiva 2 mg sa odlišuje od iných liekov v tejto skupine veľmi rýchlym nástupom účinku a veľmi krátkym trvaním účinku.

Ultiva 2 mg sa používa:

- na zabránenie pociťovania bolesti pred a počas operácie,
- na zabránenie pociťovania bolesti pri kontrolovanom mechanickom dýchaní na jednotke intenzívnej starostlivosti (u pacientov vo veku 18 rokov a starších).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ultivu 2 mg

Nepoužívajte Ultivu 2 mg

- ak ste alergický na remifentanil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky na zmiernenie bolesti, ktoré sú podobné fentanyl a ktoré patria do skupiny liekov známych ako opioidy.
- ako injekciu na podávanie do miechy.
- ako samostatný liek na úvod do anestézie (umelého spánku).

➔ Ak si nie ste istý, či sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, pred podaním Ultivy 2 mg sa porozprávajte s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Buďte zvlášť opatrný:

- ak máte poškodené pľúca (môžete byť citlivejší na ťažkosti s dýchaním).
- ak ste starší ako 65 rokov, slabý alebo máte znížený objem krvi a/alebo nízky tlak krvi (ste citlivejší na ťažkosti so srdcom).

- ➔ Ak si nie ste istý, či sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, pred podaním Ultivy 2 mg sa porozprávajte s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Predtým, ako začnete užívať remifentanil, povedzte svojmu lekárovi, ak:

- vy alebo niekto z vašej rodiny niekedy zneužíval alebo bol závislý od alkoholu, liekov na predpis alebo nelegálnych drog („závislosť“),
- ste fajčiar,
- ste mali niekedy problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo ste sa liečili u psychiatra kvôli iným duševným ochoreniam.

Tento liek obsahuje remifentanil, čo je opioidný liek. Opakované užívanie opioidných liekov proti bolesti môže mať za následok, že liek bude menej účinný (zvyknete si naň). Môže tiež viesť k závislosti a zneužívaniu, ktoré môže mať za následok život ohrozujúce predávkovanie. Ak máte obavy, že sa môžete stať závislým na lieku Ultiva, je dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Pri náhlom ukončení liečby týmto liekom, najmä ak liečba trvala dlhšie ako 3 dni, boli príležitostne hlásené reakcie z ukončenia liečby vrátane zrýchleného tepu srdca, vysokého krvného tlaku a nepokoja (pozri tiež časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, lekár môže liek znovu nasadiť a dávku znižovať postupne.

Iné lieky a Ultiva 2 mg

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**. Toto sa vzťahuje aj na rastlinné prípravky a iné lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis.

Konkrétne povedzte lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate:

- lieky, ktoré užívate na srdce alebo tlak krvi, ako sú betablokátory alebo blokátory kalciových kanálov.
- lieky na liečbu depresie, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a inhibítory monoaminoxidázy (MAO). Neodporúča sa používať tieto lieky súčasne s Ultiva, pretože môžu zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu.

Súbežné používanie Ultivy 2 mg a tlmiacich liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko ospalosti, ťažkostí s dýchaním (útlm dýchania), kómy a môže byť život ohrozujúce. Z tohto dôvodu sa má zvážiť súbežné použitie iba v prípade, ak nie sú iné možnosti liečby. Súbežné používanie opioidov a liekov používaných na liečbu epilepsie, nervovej bolesti alebo úzkosti (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a môže byť život ohrozujúce.

Ak však váš lekár predpíše Ultivu 2 mg spoločne s tlmiacimi liekmi, musí obmedziť dávku a trvanie súbežnej liečby.

Povedzte, prosím, svojmu lekárovi o všetkých tlmiacich liekoch, ktoré užívate. Starostlivo dodržiavajte odporúčané dávkovanie lekára. Môže byť tiež užitočné, ak poviete priateľom a príbuzným o všetkých vyššie uvedených prejavoch a príznakoch. Ak sa u vás tieto príznaky vyskytnú, kontaktujte svojho lekára.

Ultiva a alkohol

Po podaní Ultivy 2 mg nesmiete piť alkohol, pokiaľ sa úplne nezotavíte.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Váš lekár zváži, aký má počas tehotenstva podávanie tohto lieku prínos pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Ak vám tento liek podajú počas pôrodu alebo krátko pred pôrodom, môže ovplyvniť dýchanie vášho dieťaťa. Vy a vaše dieťa budete sledovaní kvôli príznakom nadmernej ospalosti a ťažkostiam s dýchaním.

Je potrebné, aby ste po podaní tohto lieku prerušili dojčenie na 24 hodín. Mlieko odsaté počas tejto doby zlikvidujte a nepodávajte svojmu dieťaťu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak zostanete v nemocnici iba jeden deň, lekár vám povie, ako dlho máte počkať predtým, než opustíte nemocnicu alebo budete viesť vozidlo. Krátko po operácii môže byť nebezpečné viesť vozidlo.

Ultiva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Ultivu 2 mg

Nikdy sa od vás nebude očakávať, aby ste si tento liek sám/sama podali. Vždy vám ho podá osoba, ktorá je na to kvalifikovaná.

Ultiva 2 mg sa môže podávať:

- ako jednorazová injekcia do žily,
- ako kontinuálna (plynulá) infúzia do žily. To je vtedy, keď vám liek podajú pomaly v priebehu dlhšieho časového obdobia.

Spôsob, akým vám liek podajú a dávka, ktorú dostanete, bude závisieť od:

- operácie alebo liečby, ktorú máte na jednotke intenzívnej starostlivosti,
- toho, akú silnú bolesť budete mať.

Dávka je u jednotlivých pacientov odlišná. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek a pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Po operácii

- ➔ Ak máte bolesti, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak máte po procedúre bolesti, dajú vám iné lieky na utíšenie bolesti.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie vrátane anafylaxie (alergického šoku): u ľudí, ktorí dostávajú Ultivu 2 mg sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Príznaky zahŕňajú:

- vystúpenú a svrbivú vyrážku (*žihľavku*)
- opuch tváre alebo úst (*angioedém*), ktorý spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- kolaps.

Závažné alergické reakcie môžu prejsť do život ohrozujúceho anafylaktického šoku; Ich frekvencia nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov), zahŕňajú zhoršenie alergických prejavov, závažný pokles krvného tlaku, rýchly tlkot srdca a/alebo mdloby.

- ➔ Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, bez omeškania vyhľadajte lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- stuhnuté svaly (*rigidita svalov*),

- nízky krvný tlak (*hypotenzia*),
- pocit na vracanie (*nauzea*) alebo vracanie.

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- pomalý tep srdca (*bradykardia*),
- plytké dýchanie (*útlm dýchania*),
- dočasné zastavenie dýchania (*apnoe*),
- svrbenie,
- kašeľ.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- nedostatok kyslíka (*hypoxia*),
- zápcha.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- pomalý tep srdca (*bradykardia*), po ktorom nasleduje zastavenie srdca (*asystolia/blokáda srdca*) u pacientov, ktorí dostali Ultivu 2 mg s jedným alebo viacerými anestetikami (lieky na znecitlivenie).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sa vyskytli u veľmi malého počtu ľudí, no ich presná frekvencia nie je známa:

- fyzická potreba Ultivy 2 mg (*lieková závislosť*) alebo potreba zvyšovania dávok v priebehu času na dosiahnutie rovnakého účinku (*tolerancia lieku*),
- kŕče (záchvaty kŕčov),
- typ nepravidelného tepu srdca (*atrioventrikulárna blokáda*),
- nepravidelný srdcový tep (*arytmia*),
- syndróm z vysadenia lieku (môže sa prejavovať výskytom nasledujúcich vedľajších účinkov: zvýšená srdcová frekvencia, vysoký krvný tlak, pocit nepokoja alebo rozrušenosť, nevoľnosť, vracanie, hnačka, úzkosť, triaška a potenie).

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť po operácii

Časté vedľajšie účinky

- triaška,
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*).

Menej častý vedľajší účinok

- bolesť.

Zriedkavý vedľajší účinok

- pocit úplného pokoja alebo ospalivosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ultivu 2 mg

Tento liek uchovávajúajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Po príprave sa má Ultiva 2 mg okamžite použiť. Nepoužitý roztok sa nemá likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš lekár alebo zdravotná sestra zlikviduje všetok liek, ktorý už viac nie je potrebný. To pomôže chrániť životné prostredie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale spolu s touto písomnou informáciou.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ultiva 2 mg obsahuje

- Liečivo je remifentanílium-chlorid. Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 mg remifentanilu.
- Ďalšie zložky sú glycín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (v prípade potreby sa môže použiť na úpravu pH).
- Po rekonštitúcii podľa návodu obsahuje každý ml 1 mg remifentanilu.

Ako vyzerá Ultiva 2 mg a obsah balenia

Ultiva 2 mg je biely až takmer biely, lyofilizovaný prášok na injekčný roztok v 5 ml sklenených injekčných liekovkách.

Pred podaním injekcie sa prášok zmieša s vhodnou tekutinou (viac podrobností pozri v časti *Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov*). Roztok Ultivy 2 mg, ktorý vznikne po zmiešaní je číry a bezfarebný.

Ultiva 2 mg sa dodáva v škatuľkách, ktoré obsahujú 5 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írsko
Tel: +421 233 329 930

Výrobca

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile (Parma), Taliansko

Aspen Pharma Ireland Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írsko

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Via Fosse Ardeatine, 2, 20050 Liscate (MI), Taliansko

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v júni 2024.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podrobnejšie informácie si, prosím, pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku Ultiva 2 mg.

Dávkovanie a spôsob podávania

Ultiva sa môže podávať len v podmienkach, kde je zabezpečená možnosť monitorovania a podpory respiračnej a kardiovaskulárnej funkcie osobami špeciálne školenými v anesteziológii v rozpoznávaní a liečbe možných nežiaducich účinkov silných opiátov, vrátane

kardiopulmonálnej resuscitácie. Tieto znalosti musia zahŕňať zaistenie a udržanie priechodnosti dýchacích ciest a podpornú ventiláciu.

Kontinuálna infúzia Ultivy sa musí podávať kalibrovaným infúznym zariadením do intravenózných liniek s rýchlym prietokom alebo do samostatnej intravenózne kanyly. Táto infúzna linka sa musí napojiť priamo do vnútrožilovej kanyly alebo čo najbližšie k nej a predplniť, aby sa minimalizoval možný mŕtvy priestor (ďalšie informácie vrátane tabuliek s príkladmi infúzných rýchlostí v závislosti od telesnej hmotnosti, ktoré pomáhajú titrovať Ultivu podľa potreby pacienta v anestézii, pozri *Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom* a časť 6.6 Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC)).

Ultivu možno podávať aj ako „target-controlled infusion“ (TCI), t.j. programovanou infúziou s reguláciou cieľovej hladiny pomocou špeciálnej infúznej pumpy vybavenej farmakokinetickým modelom podľa Minto s kovarianciami pre vek a ideálnu telesnú hmotnosť (LBM) pacienta (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Treba byť opatrný a vyhnúť sa zablokovaniu alebo rozpojeniu infúzných liniek a po použití dostatočne vyčistiť linky, aby sa odstránili zvyšky Ultivy (pozri *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*).

Ultiva je určená len na intravenózne použitie a nesmie sa podávať epidurálne alebo intratekálne (pozri *Kontraindikácie*).

Riedenie:

Ultiva sa môže po rekonštitúcii ďalej riediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri *Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom*.

Pri manuálnej riadenej infúzii možno Ultivu riediť na koncentráciu 20 až 250 µg/ml (u dospelých sa odporúča riedenie na 50 µg/ml a u pediatrických pacientov vo veku od 1 roka a starších riedenie na 20 až 25 µg/ml).

Pri TCI sa odporúča riedenie Ultivy na 20 až 50 µg/ml.

Celková anestézia

Podávanie Ultivy musí byť individuálne podľa odpovede pacienta.

Dospelí

Podávanie pomocou manuálnej riadenej infúzie

Tabuľka č. 1 sumarizuje úvodnú rýchlosť injekcie/infúzie a dávkovacie intervaly:

Tabuľka č. 1. Odporúčané dávkovanie pre dospelých

INDIKÁCIA	INJEKČNÝ BOLUS ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	KONTINUÁLNA INFÚZIA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Úvodná rýchlosť	Dávkovací interval
Úvod do anestézie	1 (podávanie nesmie byť kratšie ako 30 sekúnd)	0,5 až 1	-
Vedenie anestézie u ventilovaných pacientov			
• Oxid dusný (66 %)	0,5 až 1	0,4	0,1 až 2
• Izoflurán (úvodná dávka 0,5 MAC)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2
• Propofol (úvodná dávka 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2

Ak sa Ultiva podáva vo forme pomalého injekčného bolusu, jednotlivá dávka sa musí podávať počas minimálne 30 sekúnd.

Remifentanil v dávkach odporúčaných vo vyššie uvedenej tabuľke významne znižuje množstvo hypnotika potrebného na vedenie anestézie. Preto, aby sa predišlo zosilneniu hemodynamických účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia, je potrebné podávať izoflurán a propofol vo vyšších odporúčaných dávkach (pozri odsek s názvom *Súbežná liečba*).

Nie sú dostupné údaje o odporúčaných dávkach na súbežné podávanie remifentanilu a ostatných hypnotík odlišných od tých, ktoré sú uvedené v tabuľke č.1.

Úvod do anestézie: Pri úvode do anestézie je potrebné Ultivu podávať so štandardnou dávkou hypnotika, napr. s propofolom, tiopentalom alebo izofluránom. Ultiva sa môže podávať rýchlosťou infúzie 0,5 až 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ s úvodným pomalým injekčným bolusom 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podávaným aspoň počas minimálne 30 sekúnd alebo bez neho. Ak endotracheálna intubácia bude nasledovať neskôr ako po 8 až 10 minútach od začiatku podávania infúzie Ultivy, podanie injekčného bolusu nie je potrebné.

Vedenie anestézie u ventilovaných pacientov: Po endotracheálnej intubácii je potrebné znížiť rýchlosť podávania infúzie Ultivy podľa druhu anestetikovej techniky, tak ako je uvedené v tabuľke č. 1. Vďaka rýchlemu nástupu a krátkemu trvaniu účinku Ultivy sa môže rýchlosť podávania počas anestézie titrovať vzostupne v 25 % až 100 % prírastkoch, alebo zostupne v 25 % až 50 % poklesoch, každých 2 až 5 minút tak, aby sa udržala požadovaná úroveň μ -opioidnej odpovede. Pri nedostatočnej hĺbke anestézie sa môže každých 2 až 5 minút podať doplnková dávka pomalým injekčným bolusom.

Anestézia u spontánne dýchajúcich anestézovaných pacientov so zaistenými dýchacími cestami (napr. laryngeálnou maskou): U spontánne dýchajúcich anestézovaných pacientov so zaistenými dýchacími cestami sa môže vyskytnúť útlm dýchania. Je potrebné dbať na to, aby sa dávkovanie prispôbilo stavu pacienta a v niektorých prípadoch je potrebné použiť podpornú ventiláciu. Úvodná odporúčaná rýchlosť podávania infúzie na doplnkovú analgéziu u spontánne dýchajúcich anestézovaných pacientov je 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ktorá sa má titrovať až do nástupu žiadaného účinku. Rýchlosť podávania infúzie sa skúmala v rozmedzí od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

U spontánne dýchajúcich anestézovaných pacientov sa injekčný bolus neodporúča.

Ultiva sa nesmie použiť ako analgetikum pri chirurgickom zákroku, ak je pacient udržiavaný pri vedomí alebo nemá žiadne zaistenie dýchacích ciest počas chirurgického zákroku.

Súbežná liečba: Remifentanil znižuje množstvo alebo dávky inhalačných anestetík, hypnotík a benzodiazepínov potrebných na anestéziu (pozri *Liekové a iné interakcie*).

Dávky nasledovných liečiv používaných v anestézii, ako izoflurán, tiopental, propofol a temazepam sa znížili až o 75 %, ak sa použili súbežne s remifentanilom.

Odporúčania na ukončenie/pokračovanie podávania v bezprostrednom pooperačnom období: Vďaka veľmi rýchlemu odzneniu účinku Ultivy do 5 až 10 minút od ukončenia podávania, nie je prítomný žiadny reziduálny opioidný účinok. Pacientom, ktorí sa podrobia operácii, po ktorej sa predpokladá pooperačná bolesť, je potrebné podať analgetiká ešte pred ukončením podávania Ultivy. Musí sa poskytnúť dostatočný čas na dosiahnutie maximálneho účinku dlhodobejšie pôsobiaceho analgetika. Výber analgetika má byť adekvátny operačnému výkonu a úrovni pooperačnej starostlivosti.

V prípade, že pred ukončením zákroku nebolo podané analgetikum s dlhodobejším účinkom, je potrebné pokračovať v podávaní Ultivy na udržanie analgézie v období bezprostredne po operácii, až kým analgetikum s dlhodobejším účinkom nedosiahne maximálny účinok.

Pokyny na použitie tohto lieku u umelo ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti sú uvedené v odseku s názvom *Použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti*.

Pacientom so spontánnou ventiláciou sa má rýchlosť podávania infúzie Ultivy od začiatku znížiť na 0,1 µg/kg/min. Následne sa rýchlosť podávania infúzie môže zvýšiť alebo znížiť maximálne o 0,025 µg/kg/min každých päť minút tak, aby sa dosiahla rovnováha medzi stupňom analgézie pacienta a dychovou frekvenciou. Ultiva sa môže použiť, len ak je zabezpečená možnosť monitorovania a podpory respiračnej a kardiovaskulárnej funkcie, a to pod priamym dozorom osôb špeciálne vyškolených na rozpoznanie a liečbu respiračných účinkov silných opiátov.

Použitie injekčného bolusu Ultivy na liečbu bolesti v pooperačnom období sa neodporúča u pacientov, ktorí dýchajú spontánne.

Podávanie pomocou „Target-Controlled Infusion“ (TCI)

Úvod do anestézie a vedenie anestézie u ventilovaných pacientov: U dospelých ventilovaných pacientov je pri úvode do anestézie a pri vedení anestézie pomocou TCI potrebné podávať Ultivu spolu s intravenóznym alebo inhalačným hypnotikom (pozri tabuľku č. 1). V kombinácii s týmito liečivami je analgéziu dostatočnú na uvedenie do anestézie a k chirurgickému zákroku zvyčajne možné dosiahnuť s cieľovými koncentráciami remifentanilu v krvi v rozsahu od 3 do 8 ng/ml. Ultiva sa má titrovať podľa individuálnej odpovede pacienta. Pre obzvlášť bolestivé chirurgické zákroky môžu byť potrebné cieľové koncentrácie v krvi až do 15 ng/ml.

Remifentanil vo vyššie odporúčaných dávkach významne znižuje množstvo hypnotika potrebného na vedenie anestézie. Preto, aby sa predišlo zosilneniu hemodynamických účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia, je potrebné podávať izoflurán a propofol vo vyššie odporúčaných dávkach (pozri tabuľku č. 1 a odsek s názvom *Súbežná liečba*).

Informácie o krvných koncentráciách remifentanilu dosiahnutých pri manuálne riadenej infúzii, pozri tabuľku č. 11, časť 6.6 SPC.

Vzhľadom na nedostatočné údaje nie je možné odporúčať podávanie Ultivy pomocou TCI pri anestézii so spontánnou ventiláciou.

Odporúčania na ukončenie/pokračovanie podávania v bezprostrednom pooperačnom období: Na konci operácie, keď je infúzia za pomoci TCI ukončená alebo sú znížené cieľové koncentrácie, dôjde k obnoveniu spontánnej ventilácie pravdepodobne pri koncentráciách remifentanilu v rozmedzí 1 až 2 ng/ml. Rovnako ako pri manuálne riadenej infúzii sa musí ešte pred koncom operácie začať pooperačná analgézia pomocou dlhodobejšie pôsobiacich analgetík (pozri odsek s názvom *Podávanie pomocou manuálne riadenej infúzie - Odporúčania na ukončenie podávania*).

Vzhľadom na nedostatočné údaje nie je možné odporúčať podávanie Ultivy pomocou TCI na pooperačnú analgéziu.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 12 rokov)

Súbežné podávanie Ultivy a intravenózneho anestetika pri úvode do anestézie sa podrobne neskúmalo, a preto sa neodporúča.

Podávanie Ultivy pomocou TCI sa u pediatrických pacientov neskúmalo, a preto sa podávanie Ultivy pomocou TCI u týchto pacientov neodporúča. Nasledujúce dávky Ultivy sa odporúčajú na vedenie anestézie:

Tabuľka č. 2. Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 12 rokov)

SÚBEŽNE PODÁVANÉ ANESTETIKÁ*	INJEKČNÝ BOLUS ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	KONTINUÁLNA INFÚZIA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Úvodná rýchlosť	Bežná udržiavacia rýchlosť infúzie
Halotan (úvodná dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 až 1,3
Sevoflurán (úvodná dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 až 0,9
Izoflurán (úvodná dávka 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 až 0,9

*súbežne podávané s oxidom dusným/kyslíkom v pomere 2:1

Ak sa Ultiva podáva formou injekčného bolusu, jednotlivá dávka sa musí podávať počas minimálne 30 sekúnd. Ak nebola súbežne podaná bolusová dávka Ultivy, potom chirurgický zákrok nemá začať skôr ako 5 minút po začatí infúzie Ultivy. Ak sa Ultiva podáva iba s oxidom dusným (70 %), bežná udržiavacia rýchlosť infúzie má byť v rozmedzí od 0,4 do 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a hoci sa to špecificky neskúmalo, na základe údajov získaných u dospelých sa predpokladá, že vhodná úvodná rýchlosť je 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pediatrickí pacienti sa majú monitorovať a dávka titrovať do analgézie primerane hĺbokej na chirurgický zákrok.

Súbežná liečba: Pri podávaní vyššie odporúčaných dávok remifentanil významne znižuje množstvo hypnotík potrebných na vedenie anestézie. Preto sa izoflurán, halotan a sevoflurán majú podávať tak, ako je odporúčané vyššie, aby sa predišlo zosilneniu hemodynamických účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia. Nie sú dostupné údaje o odporúčaných dávkach na súbežné podávanie remifentanilu a ostatných hypnotík odlišných od tých, ktoré sú uvedené v tabuľke (pozri odsek s názvom *Dospelí - Súbežná liečba*).

Odporúčania pre starostlivosť o pacientov v bezprostrednom pooperačnom období

Nasadenie alternatívnej analgézie pred ukončením podávania Ultivy: Vďaka veľmi rýchlemu odzneniu účinku Ultivy do 5 až 10 minút od ukončenia podávania, nie je prítomný žiadny reziduálny opioidný účinok. Pacientom, ktorí sa podrobia operácii, po ktorej sa predpokladá pooperačná bolesť, je potrebné podať analgetiká ešte pred ukončením podávania Ultivy. Musí byť poskytnutý dostatočný čas na dosiahnutie terapeutického účinku dlhodobejšie pôsobiaceho analgetika. Výber liečiva (liečiv), dávka a čas podania sa majú naplánovať vopred a individuálne prispôbiť tak, aby boli adekvátne operačnému výkonu a predpokladanej úrovni pooperačnej starostlivosti o pacienta (pozri *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*).

Novorodenci/dojčatá (mladšie ako 1 rok)

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti z klinických štúdií s remifentanilom u novorodencov a dojčiat (mladších ako 1 rok; pozri časť 5.1 SPC). Farmakokinetický profil remifentanilu u novorodencov/dojčiat (mladších ako 1 rok) je po úprave podľa telesnej hmotnosti porovnateľný s profilom dospelých (pozri časť 5.2 SPC). Nakoľko však neexistuje dostatočné množstvo klinických údajov, podávanie Ultivy sa pre túto vekovú skupinu neodporúča.

Použitie na totálnu intravenóznú anestéziu („Total Intravenous Anaesthesia“ - TIVA): K dispozícii sú obmedzené skúsenosti z klinických štúdií s remifentanilom podávaným na TIVA u dojčiat (pozri časť 5.1 SPC). Avšak neexistuje dostatočné množstvo klinických údajov umožňujúce uviesť odporúčania na dávkovanie.

Anestézia v kardiochirurgii*Podávanie pomocou manuálne riadenej infúzie*

Tabuľka č. 3. Odporúčané dávkovanie na anestéziu v kardiochirurgii

INDIKÁCIA	INJEKČNÝ BOLUS (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA (µg/kg/min)	
		Úvodná rýchlosť	Bežná rýchlosť infúzie
Intubácia	Neodporúča sa	1	-
Vedenie anestézie			
• Izoflurán (úvodná dávka 0,4 MAC)	0,5 až 1	1	0,003 až 4
• Propofol (úvodná dávka 50 µg/kg/min)	0,5 až 1	1	0,01 až 4,3
Pokračovanie analgézie v pooperačnom období, pred extubáciou	Neodporúča sa	1	0 až 1

Úvod do anestézie: Po podaní hypnotika na dosiahnutie straty vedomia sa má Ultiva podávať úvodnou rýchlosťou infúzie 1 µg/kg/min. Použitie injekčného bolusu Ultivy sa pri úvode do anestézie u kardiochirurgických pacientov neodporúča. Endotracheálna intubácia sa nemá začať skôr ako 5 minút po začatí podávania infúzie.

Vedenie anestézie: Po endotracheálnej intubácii sa má rýchlosť infúzie Ultivy titrovať podľa odpovede pacienta. Podľa potreby sa môžu tiež pomaly podať doplnkové bolusové dávky. Vysoko rizikoví pacienti s kardiovaskulárnym ochorením, ako sú pacienti s poruchou funkcie komory alebo pacienti podstupujúci operáciu srdcových chlopní, môžu dostať maximálnu bolusovú dávku 0,5 µg/kg. Toto dávkovanie sa odporúča použiť aj počas hypotermického kardiopulmonálneho bypassu (pozri časť 5.2 SPC).

Súbežná liečba: Pri podávaní vyššie odporúčaných dávok remifentanil významne redukuje množstvo hypnotík potrebných na vedenie anestézie. Preto sa izoflurán, halotan a sevoflurán majú podávať tak, ako je odporúčané vyššie, aby sa predišlo zosilneniu hemodynamických účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia. Nie sú dostupné údaje o odporúčaných dávkach na súbežné podávanie remifentanilu a ostatných hypnotík odlišných od tých, ktoré sú uvedené v tabuľke (pozri odsek s názvom *Dospelí - Súbežná liečba*).

Odporúčania na pooperačnú starostlivosť o pacientov

Pokračovanie podávania Ultivy v pooperačnom období na zabezpečenie analgézie pred vysadením v súvislosti s extubáciou: Počas prevozu pacienta na jednotku intenzívnej starostlivosti sa odporúča udržiavanie infúzie Ultivy v koncovej intraoperačnej rýchlosti. Po príchode na túto jednotku sa má úroveň analgézie a sedácie pacienta starostlivo monitorovať a rýchlosť infúzie Ultivy prispôbiť individuálnym potrebám pacienta (ďalšie informácie o starostlivosti o pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti, pozri odsek s názvom *Použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti*).

Nasadenie alternatívnej analgézie pred ukončením podávania Ultivy: Vďaka veľmi rýchlemu odzneniu účinku Ultivy do 5 až 10 minút od ukončenia podávania, nie je prítomný žiadny reziduálny opioidný účinok. Pacientom sa v dostatočnom časovom predstihu pred ukončením podávania Ultivy musia podať alternatívne analgetiká a sedatíva, aby mohli nastúpiť ich terapeutický účinok. Preto sa odporúča, aby sa ešte pred odpojením pacienta od ventilácie naplánoval výber liečiva (liečiv), dávka a čas podania.

Odporúčania na ukončenie podávania Ultivy: V dôsledku veľmi rýchleho odznenia účinku Ultivy sa u kardiochirurgických pacientov bezprostredne po ukončení podávania Ultivy zaznamenala hypertenzia, triaška a bolesti (pozri časť 4 *Možné vedľajšie účinky* v tejto písomnej informácii). Aby sa minimalizovalo riziko ich výskytu, ešte pred ukončením podávania infúzie Ultivy sa musí začať vhodná alternatívna analgézia (ako je popísané vyššie). Rýchlosť infúzie sa má znižovať v 25 % poklesoch v minimálne 10-minútových intervaloch až do ukončenia infúzie.

Počas odpájania od ventilácie sa nemá rýchlosť podávania infúzie Ultivy zvyšovať a má sa iba znižovať a byť nahradená podľa potreby alternatívnymi analgetikami. Hemodynamické zmeny ako hypertenzia a tachykardia sa odporúča riešiť inou vhodnou liečbou.

Keď sa ako súčasť režimu pri prechode na alternatívnu analgéziu podávajú ďalšie opiáty, pacient sa musí pozorne monitorovať. Prínos zabezpečenia vhodnej pooperačnej analgézie sa musí vždy zhodnotiť oproti možnému riziku útlmu dýchania spájajúceho sa s týmito látkami.

Podávanie pomocou „Target-Controlled Infusion“ (TCI)

Úvod do anestézie a vedenie anestézie: U dospelých ventilovaných pacientov je pri úvode do anestézie a pri vedení anestézie pomocou TCI potrebné podávať Ultivu spolu s intravenóznym alebo inhalačným hypnotikom (pozri tabuľku č. 3). V kombinácii s týmito liečivami je analgéziu dostatočnú pre kardiochirurgiu zvyčajne možné dosiahnuť pri hornej hranici rozmedzia cieľových koncentrácií remifentanilu v krvi používaných pri všeobecných chirurgických zákrokoch. Po titrácii remifentanilu podľa individuálnej odpovede pacienta sa v klinických štúdiách použili koncentrácie v krvi až 20 ng/ml. Vo vyššie odporúčaných dávkach remifentanil významne znižuje množstvo hypnotika potrebného na vedenie anestézie. Preto, aby sa predišlo zosilneniu hemodynamických účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia, je potrebné podávať izoflurán a propofol vo vyššie odporúčaných dávkach (pozri tabuľku č. 3 a odsek s názvom *Súbežná liečba*).

Informácie o koncentráciách remifentanilu v krvi dosiahnutých pri manuálne riadenej infúzii sú uvedené v tabuľke č. 11, v časti 6.6 SPC.

Odporúčania na ukončenie/pokračovanie podávania v bezprostrednom pooperačnom období: Na konci operácie, keď je infúzia za pomoci TCI ukončená alebo sú znížené cieľové koncentrácie, dôjde k obnoveniu spontánnej ventilácie pravdepodobne pri vypočítaných koncentráciách remifentanilu v rozmedzí 1 až 2 ng/ml. Tak ako pri manuálne riadenej infúzii, ešte pred koncom operácie sa musí začať pooperačná analgézia pomocou dlhodobejšie pôsobiacich analgetík (pozri odsek s názvom *Podávanie pomocou manuálne riadenej infúzie - Odporúčania na ukončenie podávania*).

Vzhľadom na nedostatočné údaje nie je možné odporúčať podávanie Ultivy pomocou TCI na pooperačnú analgéziu.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 12 rokov)

K dispozícii nie sú dostatočné údaje umožňujúce uviesť odporúčania na dávkovanie pri použití v kardiochirurgii.

Použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti

Dospelí

Ultiva sa môže použiť na zabezpečenie analgézie u mechanicky ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti. Sedatíva sa majú pridať náležitým spôsobom.

V prísne kontrolovaných klinických štúdiách s mechanicky ventilovanými pacientmi na jednotke intenzívnej starostlivosti sa preukázala bezpečnosť a účinnosť Ultivy pri podávaní trvajúcim až 3 dňami (pozri odsek s názvom *Použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek na jednotke intenzívnej starostlivosti* a časť 5.2 SPC). Preto sa neodporúča použitie Ultivy na liečbu trvajúcu dlhšie ako 3 dny.

Podávanie Ultivy pomocou TCI sa u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti neskúmalo, a preto sa podávanie Ultivy pomocou TCI u týchto pacientov neodporúča.

U dospelých sa odporúča úvodná rýchlosť podávania infúzie Ultivy 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) až 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Rýchlosť podávania infúzie sa má titrovať zvyšovaním o 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) tak, aby sa dosiahla požadovaná úroveň analgézie. Medzi jednotlivými úpravami dávky má byť najmenej 5-minútový interval. Stav pacienta sa má pravidelne vyhodnocovať a rýchlosť podávania infúzie Ultivy adekvátne upravovať. Ak sa dosiahne rýchlosť podávania infúzie 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) a je potrebná sedácia, odporúča sa, aby sa začalo podávať vhodné sedatívum (pozri nižšie). Dávka sedatíva sa má titrovať tak, aby sa získala žiaduca úroveň sedácie. Rýchlosť podávania infúzie Ultivy sa môže ďalej zvyšovať v prírastkoch 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) v prípade, ak je potrebná dodatočná analgézia.

Tabuľka č. 4 sumarizuje úvodnú rýchlosť podávania infúzie a typický dávkovací interval na dosiahnutie analgézie u jednotlivých pacientov:

Tabuľka č. 4. Odporúčané dávkovanie pri použití Ultivy v podmienkach intenzívnej starostlivosti

KONTINUÁLNA INFÚZIA µg/kg/min (µg/kg/h)	
Úvodná rýchlosť	Dávkovací interval
0,1 (6) až 0,15 (9)	0,006 (0,38) až 0,74 (44,6)

V podmienkach intenzívnej starostlivosti sa neodporúčajú bolusové dávky Ultivy.

Použitie Ultivy zníži požiadavky na dávky akýchkoľvek súčasne podávaných sedatív. Typické úvodné dávky sedatív, pokiaľ sú potrebné, sú uvedené v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5. Odporúčaná úvodná dávka sedatíva v prípade potreby:

Sedatívum	Bolus (mg/kg)	Infúzia (mg/kg/h)
Propofol	až do 0,5	0,5
Midazolam	až do 0,03	0,03

Aby bola možná oddelená titrácia jednotlivých liekov, sedatíva sa nemajú podávať zmiešané.

Doplnková analgézia pre mechanicky ventilovaných pacientov podstupujúcich bolestivé procedúry: Je možné, že bude potrebné zvýšiť základnú rýchlosť podávania infúzie Ultivy, aby sa dosiahla doplnková analgézia u mechanicky ventilovaných pacientov, ktorí podstupujú dráždivé a/alebo bolestivé procedúry, ako je endotracheálne odsávanie, preväzovanie rán a fyzioterapia. Odporúča sa, aby sa najmenej 5 minút pred začiatkom bolestivej procedúry udržiavala rýchlosť podávania infúzie Ultivy najmenej 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). Ďalšie úpravy dávkovania sa môžu urobiť každých 2 až 5 minút zvyšovaním o 25 % až 50 % prírastky pri predpoklade alebo potrebe dodatočného zvýšenia analgézie. Počas bolestivých procedúr sa na dosiahnutie dodatočnej anestézie podávala infúzia Ultivy priemernou rýchlosťou 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), maximálne 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h).

Nasadenie alternatívnej analgézie pred ukončením podávania Ultivy: Vďaka veľmi rýchlemu odzneniu účinku Ultivy do 5 až 10 minút od ukončenia podávania, nie je prítomný žiadny reziduálny opioidný účinok, a to bez ohľadu na trvanie infúzie. Po podávaní Ultivy pri použití na jednotke intenzívnej starostlivosti sa má vziať do úvahy možnosť vzniku tolerancie, hyperalgézie a súvisiacich hemodynamických zmien (*pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*). Preto sa pacientom ešte pred ukončením podávania Ultivy musia podať alternatívne analgetiká a sedatíva, aby sa predišlo hyperalgézii a súvisiacim hemodynamickým zmenám. Takéto látky sa musia podať v dostatočnom časovom predstihu, aby mohol nastúpiť ich terapeutický účinok. Možno zvoliť analgetiká, ako sú dlhodobé pôsobiace perorálne, intravenózne alebo lokálne analgetiká, ktorých podávanie je kontrolované zdravotnou sestrou alebo pacientom. Dávky týchto analgetík sa majú titrovať podľa individuálnych potrieb pacienta za súčasného znižovania dávok infúziou podávanej Ultivy. Odporúča sa naplánovať výber liečiva (liečiv), dávku a čas podania ešte pred ukončením podávania Ultivy.

Počas dlhodobého podávania µ-opioidných agonistov môže postupom času dôjsť k vzniku tolerancie.

Odporúčania na extubáciu a ukončenie podávania Ultivy: Na zabezpečenie plynulého opätovného nadobudnutia vedomia po režime založenom na Ultive sa odporúča, aby sa rýchlosť podávania infúzie Ultivy titrovala smerom nadol postupne až po 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) v období do 1 hodiny pred extubáciou.

Po extubácii sa má rýchlosť podávania infúzie znižovať v 25 %-ných poklesoch v najmenej 10-minútových intervaloch až do ukončenia infúzie. Počas odpájania od ventilácie sa infúzia Ultivy nesmie zvyšovať a môže sa len znižovať a podľa potreby doplniť alternatívnymi analgetikami.

Po ukončení podávania Ultivy sa má intravenózna kanyla prečistiť alebo odstrániť, aby sa predišlo následnému neúmyselnému podaniu.

Keď sa ako súčasť režimu pri prechode na alternatívnu analgéziu podávajú ďalšie opiáty, pacient sa musí pozorne monitorovať. Prínos zabezpečenia vhodnej analgézie sa musí vždy zhodnotiť oproti možnému riziku útlmu dýchania spájajúceho sa s týmito látkami.

Použitie u pediatrických pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití u pediatrických pacientov.

Použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek na jednotke intenzívnej starostlivosti

U pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane tých, ktorí podstupujú renálnu substitučnú liečbu, nie je potrebná žiadna úprava vyššie odporúčaného dávkovania, avšak vylučovanie metabolitu, karboxylovej kyseliny, je u pacientov s poškodením funkcie obličiek znížené (pozri časť 5.2 SPC).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Celková anestézia: Úvodná dávka remifentanilu podávaná pacientom starším ako 65 rokov sa má rovnať polovici odporúčanej dávky pre dospelých a má sa titrovať podľa individuálnej odpovede pacienta, pretože v tejto skupine pacientov sa pozorovala zvýšená citlivosť na farmakologický účinok remifentanilu. Táto úprava dávky sa vzťahuje na všetky fázy anestézie vrátane jej úvodu, vedenia a bezprostrednej pooperačnej analgézie.

Vzhľadom na zvýšenú citlivosť starších pacientov na Ultivu má byť úvodná cieľová koncentrácia pri podávaní pomocou TCI v rozmedzí 1,5 až 4 ng/ml s následnou titráciou podľa odpovede pacienta.

Anestézia v kardiochirurgii: Nevyžaduje sa úvodné zníženie dávky (pozri odsek s názvom *Anestézia v kardiochirurgii*).

Jednotka intenzívnej starostlivosti: Nevyžaduje sa úvodné zníženie dávky (pozri odsek s názvom *Použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti*).

Obézni pacienti

Pri manuálnej riadenej infúzii sa odporúča, aby sa dávkovanie Ultivy u obéznych pacientov znížilo, a aby vychádzalo z ideálnej telesnej hmotnosti, nakoľko klírens a distribučný objem remifentanilu v tejto skupine pacientov lepšie koreluje s ideálnou telesnou hmotnosťou než s aktuálnou telesnou hmotnosťou.

Pri výpočte ideálnej telesnej hmotnosti (LBM) použitej vo farmakokinetickom modeli podľa Minto je LBM pravdepodobne podhodnocovaná u žien s indexom telesnej hmotnosti (BMI) vyšším ako 35 kg/m² a u mužov s BMI vyšším ako 40 kg/m². Aby sa u týchto pacientov zabránilo podaniu nedostatočnej dávky, remifentanil podaný pomocou TCI sa má starostlivo titrovať podľa individuálnej odpovede.

Poškodenie funkcie obličiek

Na základe doposiaľ vykonaných skúšaní nie je nutná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek vrátane pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Poškodenie funkcie pečene

Na základe štúdií uskutočnených s obmedzeným počtom pacientov s poškodením funkcie pečene nie je dôvod na odporúčanie špeciálneho dávkovania. Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene však môžu byť mierne citlivejší na depresívne účinky remifentanilu na dýchanie (pozri *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*). Títo pacienti sa majú pozorne monitorovať a dávka remifentanilu sa má titrovať podľa individuálnej potreby pacienta.

Neurochirurgia

Klinické skúsenosti na obmedzenom počte pacientov, ktorí podstúpili neurochirurgické operácie, neukázali žiadne špeciálne požiadavky na odporúčanie špeciálneho dávkovania.

ASA III/IV pacienti

Celková anestézia: Pretože u pacientov s ASA III/IV je možné očakávať výraznejšie hemodynamické účinky silných opiátov, Ultiva sa musí v tejto populácii podávať opatrne. Z tohto dôvodu sa odporúča zníženie úvodnej dávky a následná titrácia podľa odpovede pacienta. K dispozícii nie je dostatočné množstvo údajov týkajúcich sa pediatrických pacientov, aby bolo možné poskytnúť odporúčania na dávkovanie.

Pri použití TCI sa majú u pacientov s ASA III alebo IV použiť nízke úvodné cieľové hodnoty v rozmedzí 1,5 až 4 ng/ml a majú sa následne titrovať podľa odpovede pacienta.

Anestézia v kardiochirurgii: Nevyžaduje sa úvodné zníženie dávky (pozri odsek s názvom *Anestézia v kardiochirurgii*).

Kontraindikácie

Keďže Ultiva obsahuje glycín, je kontraindikovaná pre epidurálne a intratekálne podávanie (pozri časť 5.3 SPC).

Ultiva je kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na iné analógy fentanylu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 SPC.

Ultiva je kontraindikovaná pre použitie ako samostatná látka na úvod do anestézie.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ultiva sa môže podávať len v podmienkach, kde je zabezpečená možnosť monitorovania a podpory respiračnej a kardiovaskulárnej funkcie osobami špeciálne školenými v anesteziológii a v rozpoznávaní a liečbe možných nežiaducich účinkov silných opiátov, vrátane kardiopulmonálnej resuscitácie. Tieto znalosti musia zahŕňať zaistenie a udržanie priechodnosti dýchacích ciest a podpornú ventiláciu. Použitie Ultivy u mechanicky ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti sa neodporúča na liečbu trvajúcu dlhšie ako 3 dni.

Rýchle odznenie účinku/prechod na alternatívnu analgéziu

Vďaka veľmi rýchlemu odzneniu účinku Ultivy do 5 až 10 minút od ukončenia podávania, nie je prítomný žiadny reziduálny opioidný účinok. U pacientov, ktorí sa podrobia operácii, po ktorej sa predpokladá pooperačná bolesť, je potrebné podať analgetiká ešte pred ukončením podávania Ultivy. Pri použití na jednotke intenzívnej starostlivosti sa musí vziať do úvahy možnosť vzniku tolerance, hyperalgézie a súvisiacich hemodynamických zmien (pozri časť 4.2 *Dávkovanie a spôsob podávania*). Pacientom sa ešte pred ukončením podávania Ultivy musia podať alternatívne analgetiká a sedatíva. Musí byť poskytnutý dostatočný čas na dosiahnutie terapeutického účinku dlhodobejšie pôsobiaceho analgetika. Výber liečiva (liečiv), dávka a čas podania sa majú naplánovať vopred a individuálne prispôbiť tak, aby boli adekvátne operačnému výkonu a predpokladanej úrovni pooperačnej starostlivosti o pacienta. Keď sa ako súčasť režimu pri prechode na alternatívnu analgéziu podávajú

ďalšie opiáty, prínos zabezpečenia vhodnej pooperačnej analgézie sa musí vždy zhodnotiť oproti možnému riziku útlmu dýchania spájajúceho sa s týmito látkami.

Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá

Súbežné používanie Ultivy a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a úmrtiu. Kvôli týmto rizikám sa má súbežné predpisovanie s týmito sedatívami obmedziť len na pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne spôsoby liečby. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Ultivu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti sa majú starostlivo sledovať kvôli prejavom alebo príznakom útlmu dýchania alebo sedácie. S ohľadom na to sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby si tieto príznaky všimli (pozri *Liekové a iné interakcie* a časť 4.5 v SPC).

Ukončenie liečby a abstinenčný syndróm

Opakované podávanie v krátkych intervaloch počas dlhšieho obdobia môže viesť k vzniku abstinenčného syndrómu po ukončení liečby. Po náhlom ukončení, predovšetkým po dlhodobom podávaní remifentanilu dlhšom ako 3 dni, sa zriedkavo hlásili symptómy po vysadení remifentanilu zahŕňajúce tachykardiu, hypertenziu a nepokoj. Pri ich výskyte bolo prospešné opätovné nasadenie a pozvoľné ukončovanie infúzie. Použitie Ultivy u mechanicky ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti sa neodporúča na liečbu trvajúcu dlhšie ako 3 dni.

U pacientov so známou precitlivosťou na opiáty patriace do odlišnej skupiny môže po podaní Ultivy dôjsť k reakcii z precitlivenosti. Pred použitím Ultivy u týchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri *Kontraindikácie*).

Svalová rigidita - prevencia a liečba

Pri odporúčaných dávkach sa môže vyskytnúť svalová rigidita. Tak ako pri ostatných opiátoch, incidencia svalovej rigidity koreluje s dávkou a rýchlosťou aplikácie. Preto sa má pomalý injekčný bolus podávať počas najmenej 30 sekúnd.

Remifentanilom indukovaná svalová rigidita sa musí liečiť adekvátnymi podpornými opatreniami v súvislosti s klinickým stavom pacienta. Nadmerná svalová rigidita, ktorá sa objaví počas úvodu do anestézie, sa má liečiť podaním neuromuskulárnych relaxancií a/alebo pridaním hypnotík. Svalová rigidita pozorovaná počas použitia remifentanilu ako analgetika sa môže liečiť zastavením alebo znížením rýchlosti podávania remifentanilu. Uvoľnenie svalovej rigidity po ukončení infúzie remifentanilu sa objaví v priebehu niekoľkých minút. Alternatívne je možné podať antagonistu opiátov, aj keď týmto sa odstráni alebo oslabí analgetický účinok remifentanilu.

Útlm dýchania - prevencia a liečba

Rovnako ako pri iných silných opiátoch, hlboká analgédia je sprevádzaná značným útlmom dýchania. Preto sa remifentanil môže používať len tam, kde sú dostupné zariadenia na monitoring a zvládnutie útlmu dýchania. U pacientov s respiračnou dysfunkciou je potrebná zvýšená obozretnosť. Prejavy útlmu dýchania treba primerane riešiť vrátane zníženia rýchlosti infúzie o 50 % alebo dočasným ukončením infúzie. Na rozdiel od iných analógov fentanylu, remifentanil nevykazoval rekurentný útlm dýchania, dokonca ani pri dlhodobom podávaní. Nakoľko pooperačné zotavovanie môžu ovplyvniť mnohé faktory, skôr ako je pacient preložený z prebúdzačej miestnosti, je dôležité sa uistiť, že sa dosiahlo plné vedomie a primeraná spontánna ventilácia.

Kardiovaskulárne účinky

Riziko kardiovaskulárnych účinkov, akými sú hypotenzia a bradykardia, ktoré v zriedkavých prípadoch môžu viesť k asystólíi/zastaveniu srdca (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky* v tejto písomnej informácii a *Liekové a iné interakcie*), je možné zvládnuť znížením rýchlosti infúzie Ultivy alebo dávky súbežne podávaných anestetík alebo podaním i.v. tekutín, vazopresorov alebo anticholinergik podľa potreby.

Oslabení, hypovolemickí, hypotenzní a starší pacienti môžu byť senzitivnejší na kardiovaskulárne účinky remifentanilu.

Neúmyselná aplikácia

Po ukončení podávania Ultivy môže zostať v mŕtvom priestore i.v. linky a/alebo v kanyle množstvo lieku, ktoré môže byť príčinou útlmu dýchania, apnoe a/alebo svalovej strnulosti, ak sa linka prepláchne i.v. tekutinou alebo ďalšími liekmi. Tomuto sa dá zabrániť podávaním Ultivy z i.v. linky s rýchlym prietokom alebo zo samostatnej intravenózne kanyly, ktorá sa po ukončení podávania Ultivy odstráni.

Novorodenci/dojčatá

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití u novorodencov/dojčiat mladších ako 1 rok (pozri *Dávkovanie a spôsob podávania – Novorodenci/dojčatá (mladšie ako 1 rok)* a časť 5.1 SPC).

Tolerancia a poruchy spôsobené užívaním opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha spôsobená užívaním opioidov (opioid use disorder, OUD). Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania látok (vrátane porúch spojených s užívaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných duševných porúch (napr. depresívnej poruchy, úzkosti a poruchy osobnosti).

Ultiva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Liekové a iné interakcie

Remifentanil sa nemetabolizuje plazmatickou cholinesterázou, preto sa nepredpokladajú interakcie s liekmi metabolizovanými týmito enzýmami.

Rovnako ako iné opiáty, aj remifentanil, či už sa podáva manuálne riadenou infúziou, alebo TCI, znižuje dávky inhalačných a i.v. anestetík a benzodiazepínov potrebných na anestéziu (pozri *Dávkovanie a spôsob podávania*). Ak dávky súbežne podávaných liekov s depresívnym účinkom na CNS nie sú redukované, u pacientov môže dôjsť k zvýšeniu incidencie nežiaducich účinkov spojených s týmito liekmi.

Sedatíva, ako je benzodiazepín alebo príbuzné liečivá

Súbežné používanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepín alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko sedácie, útlmu dýchania, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného použitia sa má obmedziť (pozri *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní - Riziko súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá* a časť 4.4 SPC). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Súbežné podávanie remifentanilu so sérotonínergickými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAO), môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu. Pri súbežnom používaní IMAO je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ireverzibilné IMAO sa majú vysadiť najmenej 2 týždne pred použitím remifentanilu.

Účinky Ultivy na kardiovaskulárny systém (hypotenzia a bradykardia - pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky* v tejto písomnej informácii a *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*) sa môžu vysúť u pacientov súbežne liečených liekmi s kardiodepresívnymi účinkami, akými sú betablokátory a blokátory kalciových kanálov.

Po podaní lieku Ultiva sa odporúča vyhábať sa požívaniu alkoholických nápojov.

Gravidita a laktácia

Gravidita

Neuskutočnili sa dostatočné a prísne kontrolované štúdie u gravidných žien. Ultivu možno použiť počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa remifentanil vylučuje do ľudského mlieka. Keďže analógy fentanylú sa vylučujú do ľudského materského mlieka a v mlieku potkanov sa po podaní remifentanilu našli látky súvisiace s remifentanilom, dojčiacim matkám sa má odporučiť, aby prerušili dojčenie na 24 hodín po podaní remifentanilu.

Pôrod a narodenie

Nie je dostatok údajov na vypracovanie odporúčaní na použitie remifentanilu počas pôrodu a cisárskeho rezu. Je známe, že remifentanil prechádza placentárnou bariérou a analógy fentanylú môžu spôsobiť útlm dýchania u dieťaťa. Ak sa remifentanil napriek tomu podá, pacientka a novorodenec majú byť monitorovaní kvôli príznakom nadmernej sedácie alebo respiračnej depresie (pozri *Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*).

Predávkovanie

Rovnako ako pri všetkých silných opiátových analgetikách, predávkovanie sa môže manifestovať zosilnením farmakologicky predpovedateľných účinkov remifentanilu. Vďaka veľmi krátkemu trvaniu účinku Ultivy sú potenciálne nežiaduce účinky následkom predávkovania limitované na časové obdobie bezprostredne po podaní lieku. Odpoveď po ukončení podávania lieku je rýchla, s návratom do pôvodného stavu do desiatich minút.

V prípade predávkovania alebo podozrenia na predávkovanie urobte nasledovné opatrenia: ukončíte podávanie Ultivy, udržiavajte priechodné dýchacie cesty, začnite podpornú alebo riadenú ventiláciu kyslíkom a udržiavajte primerané kardiovaskulárne funkcie. Ak sa útlm dýchania spája so svalovou rigiditou, môžu byť potrebné svalové relaxanciá, aby bola možná podporná alebo riadená ventilácia. V liečbe hypotenzie sa môžu použiť intravenózne roztoky, vazopresory a iné účinné opatrenia.

Na zvládnutie ťažkého útlmu dýchania a svalovej rigidity je možné intravenózne podať ako špecifické antidotum antagonistu opiátov, napr. naloxón. Nie je pravdepodobné, že trvanie útlmu dýchania po predávkovaní Ultivou bude pretrvávajúť dlhšie ako trvanie účinku antagonistu opiátov.

Inkompatibility

Ultiva sa má rekonstituovať a riediť len s odporúčanými infúznymi roztokmi (pozri *Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom*).

Ultiva sa nesmie rekonstituovať, riediť alebo miešať s injekčným roztokom Ringer-laktátu alebo s injekčným roztokom Ringer-laktátu a 5 % glukózy.

Ultiva sa pred podaním nesmie miešať s propofolom v tom istom infúznom vaku.

Podávanie Ultivy do tej istej i.v. linky s krvou/sérom/plazmou sa neodporúča. Nešpecifická esteráza v krvných prípravkoch môže spôsobiť hydrolýzu remifentanilu na jeho inaktívny metabolit.

Ultiva sa pred podaním nesmie miešať s inými liečivami.

Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky:

2 roky.

Rekonštituovaný roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania rekonštituovaného roztoku a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

Riedený roztok:

Injekčný roztok Ultivy sa po zmiešaní s infúznymi roztokmi musí použiť ihneď. Všetok nepoužitý riedený roztok sa musí zlikvidovať.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ultiva sa má pripraviť na intravenózne použitie pridaním 2 ml riediaceho roztoku, aby sa získal rekonštituovaný roztok s koncentráciou remifentanilu 1 mg/ml. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný a prakticky bez viditeľných cudzorodých častíc. Po rekonštitúcii treba liek (ak to umožňuje jeho obal) vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc, zmenu farby roztoku alebo poškodenie obalu. V prípade spozorovania uvedených defektov treba roztok zlikvidovať. Rekonštituovaný liek je určený iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri manuálnej riadenej infúzii sa má Ultiva ďalej riediť na koncentráciu 20 až 250 µg/ml (u dospelých sa odporúča riedenie na 50 µg/ml a u pediatrických pacientov vo veku od 1 roka a starších riedenie na 20 až 25 µg/ml).

Pri TCI sa odporúča ďalšie riedenie Ultivy na 20 až 50 µg/ml.

Riedenie závisí od technických parametrov infúzneho zariadenia a od predpokladaných potrieb pacienta.

Na riedenie sa má použiť jeden z nasledujúcich i.v. roztokov:

- voda na injekcie,
- injekčný roztok 5 % glukózy,
- injekčný roztok 5 % glukózy a 0,9 % chloridu sodného,
- injekčný roztok 0,9 % chloridu sodného,
- injekčný roztok 0,45 % chloridu sodného.

Po riedení treba liek vizuálne skontrolovať, aby sa zaistilo, že je číry, bezfarebný, prakticky bez viditeľných cudzorodých častíc, a že obal nie je poškodený. Ak spozorujete akékoľvek defekty, roztok zlikvidujte.

Ukázalo sa, že Ultiva je kompatibilná s nasledovnými i.v. roztokmi, ak sa podáva do zavedeného i.v. katétra:

- injekčný roztok Ringer-laktátu,
- injekčný roztok Ringer-laktátu a 5 % glukózy.

Ukázalo sa, že Ultiva je kompatibilná s propofolom, môže sa podávať súčasne do dostatočne priechodnej i.v. linky.