

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ultiva 2 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 injekčná liekovka obsahuje 2 mg remifentanil bázy (vo forme hydrochloridu).

Po rekonštitúcii podľa návodu roztok obsahuje 1 mg/1 ml (pozri časť 6.6).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až takmer biely, lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ultiva je indikovaná ako analgetikum na použitie na úvod do a/alebo vedenie celkovej anestézie.

Ultiva je indikovaná na zabezpečenie analgézie u mechanicky ventilovaných pacientov vo veku od 18 rokov a starších na jednotke intenzívnej starostlivosti.

4.2 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 (pozri časť 6.6).

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 Minta 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 časť 4.4).

Ultiva je určená len na intravenózne použitie a nesmie sa podávať epidurálne alebo intratekálne (pozri časť 4.3).

Riedenie:

Ultiva sa môže po rekonštitúcii ďalej riediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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 (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA (µg/kg/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 µg/kg/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 $\mu\text{g/kg/min}$ s úvodným pomalým injekčným bolusom 1 $\mu\text{g/kg}$ 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 anestetikkej 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 $\mu\text{g/kg/min}$, ktorá sa má titrovať až do nástupu žiadaného účinku. Rýchlosť podávania infúzie sa skúmala v rozmedzí od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$.

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 časť 4.5).

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 $\mu\text{g/kg/min}$. Následne sa rýchlosť podávania infúzie môže zvýšiť alebo znížiť maximálne o 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ 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 pod odsekom s názvom *Celková anestézia*). 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 manuálnej riadenej infúzii, pozri časť 6.6, tabuľku č. 11.

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 manuálnej riadenej infúzii sa musí ešte pred koncom operácie začať pooperačná analgézia pomocou dlhodobejšie pôsobiacich analgetík (pozri odsek s názvom *Podávanie pomocou manuálnej 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 (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA (µg/kg/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 µg/kg/min, a hoci sa to špecificky neskúmalo, na základe údajov získaných u dospelých sa predpokladá, že vhodná úvodná rýchlosť je 0,4 µg/kg/min. Pediatrickí pacienti sa majú monitorovať a dávka titrovat' do analgézie primerane hlbkej 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 časť 4.4).

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). Farmakokinetický profil remifentanilu u novorodencov/dojčiat (mladších ako 1 rok) je po úprave podľa telesnej hmotnosti porovnateľný s profilom dospelých (pozri časť 5.2). 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). 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 rizikovní 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 - *Anestézia v kardiológii*).

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 mohol 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 4.8). 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 titracii 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 časti 6.6, tabuľka č. 11.

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 dni (pozri odsek s názvom *Použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek na jednotke intenzívnej starostlivosti* a časť 5.2). Preto sa neodporúča použitie Ultivy na liečbu trvajúcú dlhšie ako 3 dni.

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.

Doplňková analgézia pre mechanicky ventilovaných pacientov podstupujúcich bolestivé procedúry: Je možné, že bude potrebné zvýšiť základnú rýchlosť podávania infúzie Ultivy, aby sa dosiahla doplňková 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. Je potrebné vziať do úvahy, že po podávaní Ultivy môže vzniknúť tolerancia a hyperalgiezia. Preto sa pacientom ešte pred ukončením podávania Ultivy musia podať alternatívne analgetiká a sedatíva, aby sa predišlo hyperalgiezii 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 % 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).

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 časť 4.4). 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*).

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 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 tolerancie,

hyperalgézie a súvisiacich hemodynamických zmien. 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 napláňovať 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 používania 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 časť 4.5).

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 časť 4.3).

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 analgézia 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 prebúdzacej 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 asystólí/zastaveniu srdca (pozri časti 4.5 a 4.8), je možné zvládnuť znížením

rýchlosti infúzie Ultivy alebo dávky súbežne podávaných anestetík alebo podaním i.v. tekutín, vazopresorov alebo anticholinergík podľa potreby.

Oslabení, hypovolemickí, hypotenzní a starší pacienti môžu byť senzitívnejší 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 *Novorodenci/dojčatá (mladšie ako 1 rok)* v časti 4.2 a časť 5.1).

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 injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Remifentanil sa nemetabolizuje plazmatickou cholinesterázou, preto sa nepredpokladajú interakcie s liekmi metabolizovanými týmto enzýmom.

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 časť 4.2). 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 časť 4.4). 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 (IMAO), 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 4.4 a 4.8) sa môžu vystupňovať u pacientov súbežne liečených liekmi s kardiodepresívnymi účinkami, akými sú betablokátory a blokátory kalciových kanálov.

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

4.6 Fertilita, 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 fentanylu 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 fentanylu 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 časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacient nemá po anestézii remifentanilom viesť vozidlo ani obsluhovať stroje. Lekár má rozhodnúť o tom, kedy môže takéto činnosti znovu vykonávať. Odporúča sa, aby bol pacient pri návrate domov sprevádzaný ďalšou osobou.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky spájané s remifentanilom priamo vyplývajú z farmakológie μ -opioidných agonistov. Tieto nežiaduce účinky vymiznú počas niekoľkých minút po ukončení alebo znížení rýchlosti podávania remifentanilu.

Nižšie uvedené frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda organových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	U pacientov, ktorým sa remifentanil podával v kombinácii s jedným alebo viacerými anestetikami, sa hlásili alergické reakcie vrátane anafylaxie.
	Neznáme	anafylaktický šok
Psychické poruchy	Neznáme	lieková závislosť, abstinenčný syndróm
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	rigidita kostrového svalstva
	Zriedkavé	sedácia (pri prebúdzaní sa z celkovej anestézie)
	Neznáme	konvulzie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	bradykardia
	Zriedkavé	U pacientov, ktorým sa remifentanil podával v kombinácii s ďalšími anestetikami, sa hlásila asystolia/zastavenie srdca, ktorým zvyčajne predchádzala bradykardia.
	Neznáme	atrioventrikulárna blokáda, arytmia
Poruchy ciev	Veľmi časté	hypotenzia
	Časté	pooperačná hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	akútny útlm dýchania, apnoe, kašeľ
	Menej časté	hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea, vracanie
	Menej časté	zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	pooperačná triaška
	Menej časté:	pooperačná bolesť
	Neznáme:	lieková tolerancia

Ukončenie 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 (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetiká, opioidné anestetiká, ATC kód: N01A H06.

Mechanizmus účinku

Remifentanil je selektívny μ -opioidný agonista s rýchlym nástupom a veľmi krátkym trvaním účinku. μ -opioidná aktivita remifentanilu je zvrátiteľná antagonistami narkotík, ako je napr. naloxón.

Farmakodynamické účinky

Vyšetrenia histamínu u pacientov a zdravých dobrovoľníkov po podaní remifentanilu v bolusových dávkach až do 30 $\mu\text{g/kg}$ nevykazovali zvýšenie hladín histamínu.

Novorodenci/dojčatá (mladšie ako 1 rok)

V randomizovanej (pomer 2:1, remifentanil:halotan), otvorenej, multicentrickej štúdií s paralelným usporiadaním skupín uskutočnenej so 60 malými dojčatami a novorodencami vo veku ≤ 8 týždňov (priemer 5,5 týždňa) s fyzickým stavom I - II podľa ASA, ktorí podstupovali pyloromyotómiu, bola účinnosť a bezpečnosť remifentanilu (podaného kontinuálnou infúziou v úvodnej dávke 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$, pričom podľa potreby sa podali doplnkové dávky alebo sa menila rýchlosť infúzie) porovnaná s halotanom (podaného v 0,4 % s doplnkovými zvýšeniami podľa potreby). Vedenie anestézie sa dosiahlo doplnkovým podaním 70 % oxidu dusného (N_2O) a 30 % kyslíka. Opätovné nadobudnutie vedomia sa dosiahlo (nevýznamne) rýchlejšie v skupine s remifentanilom oproti skupine s halotanom.

Použitie na totálnu intravenóznú anestéziu („Total Intravenous Anaesthesia“ - TIVA) - deti vo veku od 6 mesiacov do 16 rokov

TIVA s použitím remifentanilu pri pediatrických chirurgických zákrokoch sa porovnávala s inhalačnou anestéziou v troch randomizovaných, otvorených štúdiách. Výsledky sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke.

Chirurgický zákrok	Vek (roky), (N)	Podmienky štúdie (udržiavanie anestézie)	Extubácia (min) (priemer (SD))
Operácia v dolnej abdominálnej oblasti/urologická operácia	0,5 – 16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 - 1,0 $\mu\text{g/kg/min}$)	11,8 (4,2)
		Inhalačná anestézia: sevoflurán (1,0 - 1,5 MAC) a remifentanil (0,125 - 1,0 $\mu\text{g/kg/min}$)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
ORL-operácia	4 – 11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 $\mu\text{g/kg/min}$)	11 (3,7)
		Inhalačná anestézia: desflurán (1,3 MAC) a zmes N_2O	9,4 (2,9) Nevýznamná
Celková alebo ORL operácia	2 – 12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$) + propofol (100 - 200 $\mu\text{g/kg/min}$)	Porovnateľné časy extubácie
		Inhalačná anestézia: sevoflurán (1 - 1,5 MAC) + zmes N_2O	(na základe obmedzených údajov)

V štúdií, ktorá pri operácii v dolnej abdominálnej oblasti/urologickej operácii porovnávala remifentanil/propofol s remifentanilom/sevofluránom, sa hypotenzia vyskytla významne častejšie pri podávaní remifentanilu/sevofluránu a bradykardia sa vyskytla významne častejšie pri podávaní remifentanilu/propofolu. V štúdií, ktorá pri ORL operácii porovnávala remifentanil/propofol s desfluránom/oxidom dusným, bola významne vyššia srdcová frekvencia pozorovaná u jedincov, ktorým sa podával desflurán/oxid dusný v porovnaní s remifentanilom/propofolom a s východiskovými hodnotami.

5.2 Farmakokinetické vlastnostiAbsorpcia

Koncentrácie remifentanilu v krvi sú proporcionálne k použitej dávke v celom odporúčanom dávkovacom intervale. Pre každý vzostup infúznej rýchlosti o 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ stúpa koncentrácia remifentanilu v krvi o 2,5 ng/ml. Remifentanil sa približne v 70 % viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Remifentanil je esterázou metabolizovaný opioid, metabolizovateľný nešpecifickými krvnými a tkanivovými esterázami. Výsledkom metabolizmu remifentanilu je vytvorenie v podstate inaktívneho metabolitu karboxylovej kyseliny (s účinnosťou 1/4 600-tiny remifentanilu). Štúdie s ľuďmi naznačujú, že celkový farmakologický účinok súvisí s východiskovou zlúčeninou. Účinok uvedeného metabolitu preto nemá žiadne klinické následky. U zdravých dospelých je polčas metabolitu 2 hodiny. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa 95 % primárneho metabolitu

remifentanilu vylúči obličkami približne za 7 až 10 hodín. Remifentanil nie je substrátom pre plazmatickú cholinesterázu.

Eliminácia

Po podaní odporúčaných dávok remifentanilu je efektívny biologický polčas 3 až 10 minút. Priemerný klírens remifentanilu u zdravých mladých dospelých ľudí je 40 ml/min/kg, centrálny distribučný objem je 100 ml/kg a rovnovážny distribučný objem je 350 ml/kg.

Prechod placentou a prienik do mlieka

Štúdie prechodu liečiva placentou vykonané na potkanoch a králikoch ukázali, že mláďatá sú vystavené pôsobeniu remifentanilu a/alebo jeho metabolitov počas rastu a vývoja. Látky súvisiace s remifentanilom prechádzajú do mlieka samíc potkanov v období laktácie. V klinických štúdiách u ľudí bola koncentrácia remifentanilu v krvi plodu približne 50 % oproti materskej krvi.

U novorodencov bol arteriovenózný pomer koncentrácie remifentanilu približne 30 %, z čoho sa predpokladá metabolizmus remifentanilu novorodencom.

Osobitné skupiny pacientov

Anestézia v kardiológii

Počas hypotermického (28 °C) kardiopulmonálneho bypassu je klírens remifentanilu znížený približne o 20 %. Zníženie telesnej teploty znižuje klírens eliminácie o 3 % na jeden stupeň C.

Poškodenie funkcie obličiek

Rýchle zotavenie sa po sedácii a analgézii založenej na remifentanile nie je ovplyvnené stavom obličiek.

Farmakokinetika remifentanilu nie je významne zmenená u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek, dokonca ani po podávaní počas až 3 dní v podmienkach intenzívnej starostlivosti.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je klírens metabolitu, karboxylovej kyseliny, znížený. U pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti, ktorí majú stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie obličiek, môže u niektorých pacientov prekročiť koncentrácia metabolitu, karboxylovej kyseliny, 250-násobok hladiny remifentanilu v rovnovážnom stave. Dostupné klinické údaje ukazujú, že akumulácia metabolitu nemá za následok klinicky relevantné μ -opioidné účinky, dokonca ani vtedy, ak u týchto pacientov podávanie infúzie remifentanilu trvá až 3 dni. K dispozícii nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a farmakokinetickom profile metabolitu po infúziách Ultivy podávaných dlhšie než 3 dni.

Neexistujú dôkazy o tom, že remifentanil sa extrahuje počas renálnej substitučnej liečby.

Metabolit, karboxylová kyselina, sa extrahuje počas hemodialýzy v najmenej 30 %.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika remifentanilu sa nemení u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene čakajúcich na transplantáciu pečene alebo počas anhepatickej fázy v priebehu transplantácie pečene. Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene môžu byť po podaní remifentanilu mierne citlivejší na depresívne účinky na dýchanie. Títo pacienti sa majú pozorne monitorovať a dávka remifentanilu sa má titrovať podľa individuálnej potreby pacienta.

Pediatrickí pacienti

Priemerný klírens a distribučný objem remifentanilu v rovnovážnom stave je zvýšený u mladších detí a do 17-teho roka života klesá na hodnoty zdravých dospelých. Eliminačný polčas remifentanilu u novorodencov sa významne nelíši od eliminačného polčasu u mladých, zdravých dospelých. Zmeny analgetického účinku po zmene rýchlosti infúzie remifentanilu majú byť rýchle a podobné ako u mladých, zdravých dospelých. U 2- až 17-ročných pediatrických pacientov je farmakokinetika metabolitu, kyseliny karboxylovej, podobná farmakokinetike, ktorá sa pozorovala u dospelých, po úprave podľa telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov (starší ako 65-roční) je klírens remifentanilu mierne znížený v porovnaní s mladšími pacientami. Farmakodynamická aktivita remifentanilu sa zvyšuje so stúpajúcim vekom. Starší pacienti majú EC₅₀ remifentanilu, ktorá vyvoláva delta vlny na elektroencefalogramy (EEG), o 50 % nižšiu ako mladší pacienti; preto má byť u starších pacientov úvodná dávka remifentanilu znížená o 50 % a následne starostlivo titrovaná podľa individuálnej potreby pacienta.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Remifentanil, podobne ako niektoré iné analógy fentanylu, spôsobil predĺženie trvania akčného potenciálu („action potential duration“, APD) na izolovaných psích Purkyňových vláknach. Pri 0,1 mikromolárnej koncentrácii (38 ng/ml) neboli pozorované žiadne účinky. Pri remifentanile boli účinky pozorované pri 1 mikromolárnej koncentrácii (377 ng/ml) a boli štatisticky významné pri 10 mikromolárnej koncentrácii (3 770 ng/ml). Tieto koncentrácie boli 12-násobne a 119-násobne (v uvedenom poradí) vyššie ako najvyššie pravdepodobné koncentrácie neviazaného liečiva (alebo 3-násobne a 36-násobne vyššie ako najvyššie pravdepodobné celkové koncentrácie v krvi) po maximálnej odporúčanej terapeutickej dávke.

Akútna toxicita

Očakávané príznaky intoxikácie μ -opioidom sa pozorovali u neventilovaných myší, potkanov a psov po veľkých jednorazových bolusových intravenózných dávkach remifentanilu. V týchto štúdiách samci potkanov, čo boli najcitlivejšie zvieratá, prežili po podaní 5 mg/kg. Hypoxiou vyvolané mikrohemorágie mozgu zistené u psov boli reverzibilné do 14 dní po ukončení podávania.

Toxicita po opakovanom podávaní

Bolusové dávky remifentanilu podávané neventilovaným potkanom a psom mali za následok útlm dýchania vo všetkých skupinách podľa dávkovania a reverzibilné mikrohemorágie mozgu u psov. Následné skúmania ukázali, že mikrohemorágie boli následkom hypoxie a neboli špecifické pre remifentanil. Mikrohemorágie mozgu sa nezistili u potkanov a psov v štúdiách s podávaním formou infúzie, pretože v týchto štúdiách sa podávali dávky, ktoré nevyvolávali ťažký útlm dýchania.

Na základe predklinických štúdií sa usudzuje, že útlm dýchania a s ním súvisiace následky sú najpravdepodobnejšou príčinou potenciálne závažných nežiaducich udalostí u ľudí.

Intratekálne podanie samotného glycinového prípravku (t.j. bez remifentanilu) psom spôsobovalo agitovanosť, bolesť a dysfunkciu zadných končatín a poruchu koordinácie. Predpokladá sa, že tieto účinky sú sekundárne a zapríčinené glycinovým vehikulom. Vzhľadom na lepšie pufrovacie vlastnosti krvi, rýchlejšie zriedenie a nízku koncentráciu glycinu v Ultive, toto zistenie nemá klinický význam pre intravenózne podávanie Ultivy.

Štúdie reprodukčnej toxicity

Remifentanil znížil fertilitu u samcov potkanov po každodennej injekčnej aplikácii počas minimálne 70 dní. Nepreukázala sa dávka, ktorá nevyvoláva žiadne účinky. Fertilita nebola ovplyvnená u samíc potkanov. Teratogénne účinky sa nepozorovali u potkanov ani u králikov. Podávanie remifentanilu samiciam potkanov počas celej neskorej fázy gestácie a počas laktácie nemalo významný vplyv na prežívanie, vývoj ani na reprodukčnú výkonnosť generácie F₁.

Genotoxicita

Pri remifentanile sa nezistili pozitívne nálezy v súbore testov genotoxicity *in vitro* a *in vivo*, okrem *in vitro* testu na myšom lymfóme TK (t.j. sledujúcom mutácie na lokuse tymidínkinázy), ktorý priniesol pozitívny výsledok pri metabolickej aktivácii. Keďže výsledky z myšieho lymfómu nebolo možné potvrdiť v ďalších *in vitro* a *in vivo* testoch, usudzuje sa, že liečba remifentanilom nepredstavuje genotoxické riziko pre pacientov.

Karcinogenita

Dlhodobé štúdie karcinogenity sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycín

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

hydroxid sodný (v prípade potreby sa môže použiť na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Ultiva sa má rekonštituovať a riediť len s odporúčanými infúznymi roztokmi (pozri časť 6.6).

Ultiva sa nesmie rekonštituovať, 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.

6.3 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.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ultiva 2 mg je dostupná v sklenenej injekčnej liekovke vyrobenej z číreho skla typu I spĺňajúceho požiadavky Eur. liekopisu, s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým krytom.

Veľkosť balenia:

2 mg remifentanilu vo forme lyofilizovaného prášku v 5 ml injekčných liekovkách v balení po 5.

6.6 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.

Podávanie pomocou manuálne riadenej infúzie: Pri manuálne 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).

Podávanie pomocou „target-controlled infusion“ (TCI): 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.

Tabuľky č. 6 - 11 poskytujú návod na určenie rýchlosti podávania infúzií Ultivy:

Tabuľka č. 6. Rýchlosti infúzií Ultivy na injekcie (ml/kg/h)

Rýchlosť podávania lieku (µg/kg/min)	Rýchlosť (ml/kg/h) podávania infúzie pre roztoky s koncentráciou			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Neodporúča sa
0,025	0,075	0,06	0,03	Neodporúča sa
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

Tabuľka č. 7. Rýchlosti infúzií Ultivy na injekcie (ml/h) pre roztok s koncentráciou 20 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Telesná hmotnosť pacienta (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

Tabuľka č. 8. Rýchlosti infúzií Ultivy na injekcie (ml/h) pre roztok s koncentráciou 25 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Telesná hmotnosť pacienta (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

Tabuľka č. 9. Rýchlosti infúzií Ultivy na injekcie (ml/h) pre roztok s koncentráciou 50 µg/ml.

Rýchlosť infúzie	Telesná hmotnosť pacienta (kg)							
(µg/kg/min)	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

Tabuľka č. 10. Rýchlosti infúzií Ultivy na injekcie (ml/h) pre roztok s koncentráciou 250 µg/ml

Rýchlosť infúzie	Telesná hmotnosť pacienta (kg)							
(µg/kg/min)	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

Tabuľka č. 11 poskytuje hodnoty koncentrácií remifentanilu v krvi dosiahnutých v rovnovážnom stave pri použití TCI ekvivalentné rôznym rýchlostiam manuálne riadenej infúzie:

Tabuľka č. 11. Predpokladané koncentrácie remifentanilu v krvi (ng/ml) dosiahnuté v rovnovážnom stave pri rôznych rýchlostiach manuálne riadenej infúzie ($\mu\text{g/kg/min}$) pri použití farmakokinetického modelu podľa Minta (1997) u 70 kg, 170 cm, 40-ročného pacienta mužského pohlavia.

Rýchlosť infúzie remifentanilu ($\mu\text{g/kg/min}$)	Koncentrácie remifentanilu v krvi (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

05/0303/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. septembra 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023