**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Ultiva, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**
**Ultiva, 2 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**
**Ultiva, 5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**

*Remifentanilum*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**


1. Co to jest lek Ultiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ultiva
3. Jak stosować lek Ultiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ultiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek Ultiva i w jakim celu się go stosuje

Lek Ultiva zawiera substancję czynną zwaną remifentanylem. Remifentanyl należy do grupy leków zwanych opioidami, które stosowane są w celu złagodzenia bólu. Ultiva różni się od innych leków z tej grupy bardzo szybkim początkiem działania i bardzo krótkim czasem działania.

Lek Ultiva stosuje się w celu:
- zniesienia bólu przed lub w trakcie operacji
- złagodzenia bólu u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, mechanicznie wentylowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ultiva

**Kiedy nie stosować leku Ultiva**
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na remifentanyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub pochodne fentanylu (takie jak: alfentanyl, fentanyl, sufentanyl)
- we wstrzyknięciach do rdzenia kręgowego
- jako jedynego leku w celu wprowadzenia do znieczulenia.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Ultiva.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem stosowania leku Ultiva należy omówić to z lekarzem:
- jeśli pacjent ma zaburzoną czynność płuc (pacjent może być bardziej podatny na zaburzenia oddechowe)
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne opioidy (np. morfinę, kodeinę, petydynę)

- jeśli pacjent ma ponad 65 lat, jest wyniszczony, ma zmniejszoną objętość krwi krążącej i (lub) niskie ciśnienie tętnicze krwi (pacjent może być bardziej podatny na zaburzenia czynności serca)

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Ultiva.

Przed rozpoczęciem stosowania remifentanylu należy omówić to z lekarzem:
- jeśli pacjent lub ktokolwiek z rodziny pacjenta kiedykolwiek nadużywał alkoholu, leków dostępnych na receptę lub nielegalnych substancji lub był od nich uzależniony („uzależnienie").
- jeśli pacjent pali papierosy.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały problemy z nastrojem (depresja, lęk lub zaburzenia osobowości) lub jeśli pacjent był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

Ten lek zawiera remifentanyl, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leku (przyzwyczajenia się pacjenta). Może również prowadzić do uzależnienia się i nadużywania leku, co z kolei może skutkować przedawkowaniem zagrażającym życiu. Jeśli pacjent ma obawy, że może uzależnić się od leku Ultiva, ważne, aby skonsultować się z lekarzem.

W przypadku nagłego przerwania stosowania tego leku, zwłaszcza, gdy leczenie trwało dłużej niż 3 dni, występowały niekiedy reakcje związane z odstawieniem, w tym szybkie bicie serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi i niepokój (patrz również punkt 4. „Możliwe działania niepożądane"). Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, lekarz może zalecić ponowne stosowanie leku i stopniowo zmniejszać dawkę.

**Lek Ultiva a inne leki**
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków pochodzenia roślinnego lub leków wydawanych bez recepty.
W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- leki stosowane w chorobach serca lub do leczenia nadciśnienia tętniczego, takie jak leki beta-adrenolityczne lub blokujące kanał wapniowy.
- leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin reuptake inhibitors), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) i inhibitory monoaminooksydazy (MAOI, ang. monoamine oxidase inhibitors). Nie zaleca się stosowania tych leków jednocześnie z lekiem Ultiva, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu.

Jednoczesne stosowanie leku Ultiva i leków uspokajających, takich jak pochodne benzodiazepiny lub leków podobnych do benzodiazepin, zwiększa ryzyko senności, trudności z oddychaniem (depresja układu oddechowego) oraz śpiączki i może zagrażać życiu. W związku z tym, jednoczesne stosowanie takich leków należy rozważać tylko wtedy, gdy nie ma innych dostępnych możliwości leczenia. Jednoczesne stosowanie opioidów i leków stosowanych w leczeniu padaczki, nerwobólu lub lęku (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i może zagrażać życiu.

Jednakże, jeśli lekarz przepisze pacjentowi lek Ultiva razem z lekami uspokajającymi, powinien ograniczyć dawkę i czas trwania takiego jednoczesnego leczenia.

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach uspokajających przyjmowanych przez pacjenta i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza. Pomocne może być poinformowanie znajomych i rodziny, aby

zwracali uwagę na wyżej opisane objawy. W razie wystąpienia takich objawów należy skontaktować się z lekarzem.

**Lek Ultiva z alkoholem**
Po zastosowaniu leku Ultiva nie należy spożywać alkoholu do czasu pełnego ustąpienia działania leku.

**Ciąża i karmienie piersią**
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka otrzyma ten lek podczas porodu, może on mieć niekorzystny wpływ na oddychanie dziecka. Pacjentka i noworodek będą obserwowani w celu wykrycia objawów nadmiernej senności i trudności z oddychaniem.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Jeśli pacjent przebywa w szpitalu tylko jeden dzień, lekarz udzieli informacji, kiedy pacjent może opuścić szpital lub prowadzić samochód. Zbyt wczesne prowadzenie pojazdu po przebytym zabiegu chirurgicznym może być niebezpieczne.

## 3. Jak stosować lek Ultiva

Pacjent nigdy nie stosuje tego leku samodzielnie. Lek będzie zawsze podany pacjentowi przez osobę wykwalifikowaną.

Lek Ultiva można podawać:
- w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego
- w postaci ciągłej infuzji dożylnej (lek podawany jest powoli przed długi czas).

Sposób podania leku oraz wielkość dawki, jaką pacjent otrzyma będzie zależeć od:
- rodzaju operacji lub leczenia, któremu pacjent będzie poddany na oddziale intensywnej opieki medycznej
- nasilenia odczuwanego bólu.

Dawka leku może być różna u poszczególnych pacjentów. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

**Po operacji**
Jeśli pacjent odczuwa ból po zabiegu, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Będą oni mogli wówczas podać pacjentowi inne leki przeciwbólowe.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne:** są to rzadkie działania niepożądane (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów) po zastosowaniu leku Ultiva. Objawy obejmują:
- wypukłą i swędząca wysypkę skórną (*pokrzywka*)
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka (*obrzęk naczynioruchowy*), który może spowodować trudności w oddychaniu
- zapaść

**W razie wystąpienia którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast poinformować lekarza.**

**Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)**
- sztywność mięśni
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (*niedociśnienie*)
- nudności lub wymioty

**Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)**
- zbyt wolne bicie serca (*bradykardia*)
- płytki oddech (*depresja oddechowa*)
- okresowe zatrzymanie oddechu (*bezdech*)
- świąd
- kaszel

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)**
- niedobór tlenu (*hipoksja*)
- zaparcia

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)**
- zbyt wolne bicie serca (*bradykardia*), po którym następuje zatrzymanie akcji serca (*asystolia i zatrzymanie krążenia*) u pacjentów przyjmujących lek Ultiva jednocześnie z jednym lub więcej lekami znieczulającymi

**Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
- fizyczna potrzeba przyjęcia leku Ultiva (*uzależnienie od leku*) lub konieczność zastosowania z czasem coraz większych dawek celem uzyskania tego samego efektu (*tolerancja leku*),
- napady drgawek
- nierówne bicie serca (*blok przedsionkowo-komorowy*)
- nieregularne bicie serca (*arytmia*)
- zespół odstawienny (mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: zwiększenie częstości akcji serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, niepokój lub pobudzenie, nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie i pocenie się)

**Działania niepożądane, które mogą wystąpić po operacji**
**Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)**
- dreszcze
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (*nadciśnienie*)

**Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)**
- ból

**Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)**
- uczucie uspokojenia i senności

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al.Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Ultiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

Roztwór leku Ultiva należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.
Warunki przechowywania leku Ultiva po odtworzeniu i dalszym rozcieńczeniu, patrz „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego".

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmacutę, jak usunąć leki, których się już ie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Ultiva**
- Substancją czynną leku Ultiva jest remifentanyl (w postaci chlorowodorku remifentanylu).

  Ultiva, 1 mg: jedna fiolka zawiera 1 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodorku remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (1 mg w 1 ml).

  Ultiva, 2 mg: jedna fiolka zawiera 2 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodorku remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (2 mg w 2 ml).

  Ultiva, 5 mg: jedna fiolka zawiera 5 mg remifentanylu (*Remifentanilum*) w postaci chlorowodorku remifentanylu. Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami, jeden ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (5 mg w 5 ml).

- Pozostałe składniki to glicyna, kwas solny rozcieńczony.

**Jak wygląda lek Ultiva i co zawiera opakowanie**
Ultiva jest liofilizowanym, białym do białawego, jałowym, apirogennym proszkiem bez konserwantów do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Dostarczany jest w fiolkach z bezbarwnego szkła o poj. 3ml, 5 ml lub 10 ml, zamkniętych bromobutylowym korkiem i aluminiowym kapslem z plastikową nakładką w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
Ultiva, 1 mg: 5 fiolek o pojemności 3 ml.
Ultiva, 2 mg: 5 fiolek o pojemności 5 ml.
Ultiva, 5 mg: 5 fiolek o pojemności 10 ml.

Przed wstrzyknięciem proszek zostanie zmieszany z odpowiednią ilością płynu (w celu uzyskania dalszych informacji patrz *Informacje dla fachowego personelu medycznego*). Roztwór po rozpuszczeniu proszku jest przezroczysty i bezbarwny.

**Podmiot odpowiedzialny**
Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia
Tel: 0048 221253376

**Wytwórca**
Aspen Pharma Ireland Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 05/2023**

**((logo Aspen))**

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

**W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

**Ultiva, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**
**Ultiva, 2 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**
**Ultiva, 5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji**

*Remifentanilum*

**Dawkowanie i sposób podawania**

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

Produkt Ultiva w infuzji ciągłej należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do infuzji dożylnej o szybkim przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego produktu leczniczego. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylnej i sprawdzić go przed użyciem w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz punkt *Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania* oraz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego, zawierający tabele z przykładowymi szybkościami infuzji w zależności od masy ciała pacjenta w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki produktu Ultiva do indywidualnych potrzeb pacjenta).

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika. Po zakończeniu infuzji należy odpowiednio przepłukać cewnika w celu usunięcia pozostałości produktu Ultiva (patrz punkt *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

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

**Przygotowanie roztworu**
Produkt Ultiva po odtworzeniu może być dalej rozcieńczany [patrz punkt *Okres ważności i warunki przechowywania* oraz *Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania* w celu uzyskania informacji o warunkach przechowywania odtworzonego i (lub) rozcieńczonego roztworu oraz o zalecanych rozcieńczalnikach].

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

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

***Dorośli***
Poniższa tabela przedstawia początkowe szybkości infuzji i zalecany zakres dawki dla dorosłych:

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

| **Wskazanie** | **Pojedyncze wstrzyknięcie (mikrogramy/kg mc.)** | **Infuzja ciągła (mikrogramy/kg mc./min)** | |
|---|---|---|---|
| | | **Początkowa szybkość wlewu** | **Zakres** |
| **Wprowadzenie do znieczulenia u pacjentów wentylowanych (indukcja)** | 1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund) | 0,5 do 1 | - |
| **Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych** | | | |
| • podtlenek azotu (66%) | 0,5 do 1 | 0,4 | 0,1 do 2 |
| • izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC) | 0,5 do 1 | 0,25 | 0,05 do 2 |
| • propofol (dawka początkowa 100 mikrogramów/kg mc./min) | 0,5 do 1 | 0,25 | 0,05 do 2 |

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

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

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

*Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)*
Podczas wprowadzania do znieczulenia, produkt Ultiva należy podawać razem z anestetykiem, takim jak propofol, tiopental czy izofluran.
Produkt Ultiva można podawać w infuzji z szybkością 0,5 do 1 mikrograma/kg mc./min wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 mikrogram/kg mc., trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu infuzji produktu Ultiva, początkowe pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne.

*Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów mechanicznie wentylowanych*
Po intubacji dotchawiczej, szybkość infuzji produktu Ultiva należy zmniejszyć w zależności od metody znieczulenia, zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli powyżej. Ze względu na szybki początek i krótki czas działania remifentanylu, szybkość podawania produktu leczniczego podczas

znieczulenia można stopniowo zwiększać o 25 do 100% lub zmniejszać o 25-50% co 2 do 5 minut, aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi receptora opioidowego $\mu$. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia, produkt leczniczy można podawać dodatkowo w pojedynczych wstrzyknięciach co 2 do 5 minut.

*Znieczulenie z zachowaniem własnej czynności oddechowej z zapewnioną drożnością dróg oddechowych (np. znieczulenie z zastosowaniem maski krtaniowej)*
W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej u pacjentów z zapewnioną drożnością dróg oddechowych może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu.
Zalecana początkowa szybkość infuzji w przypadku dodatkowego znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 mikrograma/kg mc./min; można ją dostosowywać w zależności od pożądanego efektu. W badaniach oceniano szybkości infuzji w zakresie od 0,025 do 0,1 mikrograma/kg mc./min.

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

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

*Leczenie skojarzone*
Produkt Ultiva zmniejsza ilość lub dawki wziewnych produktów leczniczych znieczulających, produktów leczniczych usypiających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*).

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

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

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

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

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

w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych związanych z wpływem silnych opioidów na czynność oddechową.

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

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

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

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

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

| **Jednocześnie stosowane produkty lecznicze anestetyczne*** | **Pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu (mikrogramy/kg mc.)** | **Ciągła infuzja remifentanylu (mikrogramy/kg mc./min)** | |
|---|---|---|---|
| | | **Dawka początkowa** | **Typowe dawki podtrzymujące** |
| Halotan (dawka początkowa 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 do 1,3 |
| Sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC) | 1 | 0,25 | 0,05 do 0,9 |
| Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC) | 1 | 0,25 | 0,06 do 0,9 |

* w mieszaninie tlenu z podtlenkiem azotu i (lub) tlenem w proporcji 1:2

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

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

***Wytyczne dotyczące postepowania w bezpośrednim okresie pooperacyjnym***

*Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Ultiva*
Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania produktu Ultiva, resztkowa aktywność opioidowa zanika ciągu 5-10 minut po zaprzestaniu podawania produktu. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, produkty lecznicze przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania produktu Ultiva. Należy uwzględnić czas niezbędny do uzyskania efektu terapeutycznego przez długo działające produkty lecznicze analgetyczne. Wybór produktu leczniczego, jego dawkę oraz czas podania należy zaplanować z

wyprzedzeniem i indywidualnie dostosować do rodzaju zabiegu chirurgicznego i zakresu przewidywanej opieki pooperacyjnej (patrz punkt *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

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

*Zastosowanie podczas znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (ang. Total Intravenous Anaesthesia, TIVA)*
Doświadczenie z badań klinicznych z zastosowaniem remifentanylu w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym u niemowląt jest ograniczone (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego). Dane kliniczne są niewystarczające aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie wiekowej.

**Kardioanestezja**

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

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

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

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

*Leczenie skojarzone (jednocześnie stosowane leki)*
W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco dawkę produktu leczniczego anestetycznego niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie

tętnicze i bradykardia. Brak dostępnych danych dotyczących zaleceń odnośnie dawkowania z zastosowaniem remifentanylu oraz innych produktów leczniczych anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz *Znieczulenie ogólne – Dorośli - Leczenie skojarzone*).

***Wytyczne dotyczące leczenia pacjenta w okresie pooperacyjnym***

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

*Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Ultiva*
Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania produktu Ultiva, resztkowa aktywność opioidowa zanika po upływie 5-10 minut od zaprzestania podawania produktu leczniczego. Przed zakończeniem podawania produktu Ultiva pacjentowi należy podać inne produkty lecznicze przeciwbólowe i sedatywne. Produkty te należy podać z odpowiednim wyprzedzeniem, aby uzyskać ustabilizowanie ich działania leczniczego. Z tego względu należy zaplanować wybór produktu leczniczego, dawkę i czas podania przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

*Wskazówki dotyczące zakończenia podawania produktu Ultiva*
Ze względu na bardzo szybkie zakończenia działania produktu Ultiva, u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym zgłaszano występowanie nadciśnienia tętniczego, dreszczy i bólu bezpośrednio po zakończeniu infuzji produktu Ultiva (patrz punkt 4 Ulotki dla pacjenta). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych, przed zakończeniem podawania remifentanylu należy zastosować inny, odpowiedni produkt leczniczy przeciwbólowy (jak opisano powyżej). Szybkość infuzji remifentanylu należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-cio minutowych, aż do jej zakończenia.

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

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

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

Remifentanyl oceniano w trwających do 3 dni kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów wentylowanych mechanicznie przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej (patrz punkt *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek* oraz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego). Z tego względu nie należy stosować produktu Ultiva w leczeniu trwającym dłużej niż 3 doby.

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

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

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

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

| **Infuzja ciągła<br>mikrogramy/kg mc./min (mikrogramy/kg mc./h)** | |
|---|---|
| **Szybkość początkowa** | **Zakres** |
| 0,1 (6) do 0,15 (9) | 0,006 (0,38) do 0,74 (44,6) |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Wytyczne dotyczące rozintubowania pacjenta i zakończenia podawania produktu Ultiva*
W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na stosowaniu produktu Ultiva zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji do 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./h) w ciągu 1 godziny poprzedzającej rozintubowanie.

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

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

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

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

**Pacjenci z zburzeniami czynności nerek leczeni na oddziale intensywnej opieki medycznej**
U pacjentów z zaburzeniami czynności, w tym u pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, dostosowanie dawek zalecanych powyżej nie jest konieczne. Jednakże klirens metabolitu karboksylowego jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

**<u>Szczególne grupy pacjentów</u>**

**Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)**

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

*Kardioanestezja*
Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne.

*Intensywna opieka medyczna*
Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne.

**Pacjenci z nadwagą**

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

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

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**
Badania przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie uzasadniają żadnych specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednak pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy (patrz punkt *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*). Należy uważnie monitorować tych pacjentów i dostosować dawkę remifentanylu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

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

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

*Znieczulenie ogólne*
Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Ultiva w tej grupie pacjentów. Należy zmniejszyć dawkę początkową, a następnie dostosować ją w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

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

*Kardioanestezja*
Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne.

**Przeciwwskazania**

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

Ze względu na zawartość glicyny, produkt Ultiva jest przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego (patrz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

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

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Ultiva może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawany tylko przez osoby wyszkolone w stosowaniu produktów leczniczych znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych silnych opioidów, w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej. Nie należy stosować produktu Ultiva u pacjentów mechanicznie wentylowanych przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej dłużej niż 3 doby.

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

U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na opioidy różnych klas może wystąpić reakcja nadwrażliwości po podaniu remifantanilu. Dlatego należy zachować ostrożność przed zastosowaniem produktu Ultiva u tych pacjentów.

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

Pacjentów należy dokładnie monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów depresji układu oddechowego i nadmiernego działania uspokajającego. Dlatego ważne, aby poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy (patrz punkt *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*).

*Przerwanie leczenia i zespół odstawienny*
Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach przez dłuższy czas może po przerwaniu leczenia prowadzić do rozwinięcia się zespołu odstawiennego. Po nagłym przerwaniu podawania remifentanylu, zwłaszcza jeśli był stosowany dłużej niż przez 3 dni, rzadko obserwowano objawy, takie jak tachykardia, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie. W przypadku wystąpienia tych objawów korzystne okazało się ponowne podanie infuzji remifentanylu i następnie stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji. Nie należy stosować produktu Ultiva przez okres dłuższy niż 3 doby u mechanicznie wentylowanych pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

*Zapobieganie sztywności mięśniowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia*
Po zastosowaniu zalecanych dawek może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, częstość występowania sztywności mięśniowej zależy od dawki i szybkości podawania. Dlatego pojedyncze wstrzyknięcia powinny trwać nie krócej niż 30 sekund.

W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej przez remifentanyl, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Nadmierną sztywność mięśniową występująca podczas wprowadzania do znieczulenia (indukcji) należy leczyć poprzez podanie produktu leczniczego blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowych produktów leczniczych anestetycznych. Sztywność mięśniową, obserwowaną podczas stosowania remifentanylu jako produktu leczniczego przeciwbólowego, można leczyć przerywając podawanie produktu Ultiva w postaci infuzji lub zmniejszając szybkość infuzji. Sztywność mięśniowa

po zakończeniu infuzji produktu Ultiva ustępuje w ciągu kilku minut. Można również zastosować antagonistę opioidowego, ale może to spowodować zniesienie lub osłabienie działania przeciwbólowego remifentanylu.

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

*Wpływ na układ sercowo-naczyniowy*
Ryzyko zaburzeń układu sercowo–naczyniowego, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia, które w rzadkich przypadkach mogą doprowadzić do asystolii i (lub) zatrzymania krążenia (patrz punkt *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji* oraz punkt 4 Ulotki), można ograniczyć przez zmniejszenie szybkości infuzji produktu Ultiva lub dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych znieczulających, albo przez odpowiednie zastosowanie płynów dożylnych, produktów leczniczych powodujących skurcz naczyń (działających wazopresyjnie) lub produktów leczniczych przeciwcholinergicznych.
Pacjenci wyniszczeni, że zmniejszoną objętością krwi krążącej (z hipowolemią), z niedociśnieniem tętniczym i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na wpływ remifentanylu na układ sercowo-naczyniowy.

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

*Noworodki i niemowlęta*
Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Ultiva u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1. roku życia [patrz punkt *Dawkowanie i sposób podawania – Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1. roku życia)* oraz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego].

*Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)*
W przypadku wielokrotnego podawania opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Nadużywanie lub zamierzone niewłaściwe stosowanie opioidów może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie własnym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzonozaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane ze stosowaniem alkoholu), u osób palących tytoń lub u pacjentów, u których w wywiadzie występowały inne zaburzenia zdrowia psychicznego (np. ciężka depresja, zaburzenia lękowe i osobowości).

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

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

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

Działanie produktu Ultiva na układ sercowo–naczyniowy (niedociśnienie tętnicze i bradykardia, patrz punkt 4 Ulotki i *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) może być zwiększone u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki i produkty lecznicze blokujące kanał wapniowy.

Jednoczesne stosowanie opioidów z produktami leczniczymi uspokajającymi, takimi jak pochodne benzodiazepiny lub produktami leczniczymi podobnymi do benzodiazepin, zwiększa ryzyko nadmiernego działania uspokajającego, depresji układu oddechowego, śpiączki i zgonu z uwagi na addytywne działanie depresyjne na OUN. Dawka oraz czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*). Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów(gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

Jednoczesne podawanie remifentanylu z lekiem serotoninergicznym, z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin reuptake inhibitors), inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) lub inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI, ang. monoamine oxidase inhibitors) może zwiększać ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania MAOI. Nieodwracalne MAOI należy odstawić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania remifentanylu.

**Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią**

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

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

*Poród*
Brak wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu czy cięcia cesarskiego. Remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą powodować depresję oddechową u dziecka. Jeśli mimo to remifentanyl zostanie podany, należy obserwować pacjentkę i noworodka w celu wykrycia objawów nadmiernej sedacji lub depresji oddechowej (patrz punkt *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

**Przedawkowanie**

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

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

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

**Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt Ultiva należy odtwarzać i rozcieńczać tylko przy użyciu roztworów do infuzji wymienionych w punkcie *Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania*.

Produktu nie należy odtwarzać, rozcieńczać ani mieszać z:
- płynem Ringera z mleczanami, roztwór do wstrzykiwań
- płynem Ringera z mleczanami i glukozą, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań.

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

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

Nie mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi przed podaniem.

**Okres ważności i warunki przechowywania**

*Produkt leczniczy w postaci proszku:*
Ultiva, 1 mg: 18 miesięcy.
Ultiva, 2 mg: 2 lata.
Ultiva, 5 mg: 3 lata.

Przechowywać w temperaturze do 25ºC.

*Roztwór po odtworzeniu i (lub) rozcieńczeniu*
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Produktu Ultiva nie należy stosować bez dalszego rozcieńczenia (patrz punkt 6.6). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po odtworzeniu i rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania, które zwykle wynoszą 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że

odtworzenie i (lub) rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po tym czasie, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

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

Produkt Ultiva należy przygotować do podania dożylnego dodając odpowiednio 1, 2 lub 5 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania roztworu remifentanylu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór po odtworzeniu jest przejrzysty, bezbarwny i praktycznie nie zawiera cząstek stałych. Po odtworzeniu, produkt leczniczy Ultiva można podawać tylko po uprzednim rozcieńczeniu do stężenia od 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, dla dzieci w wieku ≥1. roku życia od 20 do 25 mikrogramów/ml) stosując jeden z następujących dożylnych płynów infuzyjnych:

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

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

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

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

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

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

W punkcie 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono tabele zawierające zalecenia dotyczące szybkości infuzji produktu Ultiva w zależności od masy ciała w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki produktu Ultiva u pacjentów wymagających podawania produktów leczniczych anestetycznych.