

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultiva 1 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão.
Ultiva 2 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão.
Ultiva 5 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultiva 1 mg

1 frasco para injetáveis contém 1 mg de remifentanilo base (como cloridrato).

Ultiva 2 mg

1 frasco para injetáveis contém 2 mg de remifentanilo base (como cloridrato).

Ultiva 5 mg

1 frasco para injetáveis contém 5 mg de remifentanilo base (como cloridrato).

Após reconstituição a solução contém 1 mg/ml de remifentanilo, quando preparada conforme o recomendado (ver secção 6.6).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução injetável/perfusão.

Pó liofilizado estéril, branco a branco amarelado, não pirogénico e sem conservantes.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ultiva está indicado como analgésico para utilização durante a indução e/ou manutenção da anestesia geral.

Ultiva está indicado para provisão de analgesia em doentes, com idade igual ou superior a 18 anos, na Unidade de Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica.

4.2 Posologia e modo de administração

Ultiva deve ser administrado apenas em ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular e por pessoas especificamente treinadas no uso de fármacos anestésicos e no reconhecimento e controlo dos efeitos adversos esperados de opioides potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca. Este treino deve incluir o estabelecimento e manutenção de uma via respiratória acessível e ventilação assistida.

A perfusão contínua de Ultiva tem de ser administrada por sistema de perfusão calibrado, num cateter intravenoso de fluxo rápido ou num cateter intravenoso exclusivo. Este cateter de perfusão deve estar ligado, ou junto, à cânula venosa e completamente cheio a fim de minimizar qualquer potencial espaço morto (ver secção 6.6).

Ultiva também pode ser administrado por perfusão por controlo assistida (TCI) com um dispositivo de perfusão aprovado utilizando o modelo farmacocinético Minto que varia por correlação com a idade e massa magra corporal (MMC) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Deverá tomar-se precaução para evitar a obstrução ou desconexão da via de perfusão e escorvá-la convenientemente, de modo a remover qualquer resíduo de Ultiva após utilização (ver secção 4.4).

Ultiva destina-se apenas a administração intravenosa e não pode ser administrado por via epidural ou intratecal (ver secção 4.3).

Diluição

Ultiva pode ser novamente diluído após reconstituição. Para instruções sobre a diluição do medicamento antes de administração ver secção 6.6.

Para perfusão controlada manualmente, Ultiva pode ser diluído para concentrações de 20 até 250 microgramas/ml (a diluição recomendada para adultos é de 50 microgramas/ml e para doentes pediátricos com idade igual ou superior a um ano é de 20 a 25 microgramas/ml).

Para TCI a diluição de Ultiva recomendada é de 20 a 50 microgramas/ml.

Anestesia geral

A administração de Ultiva deve ser individualizada de acordo com a resposta do doente.

Adultos

Administração por perfusão controlada manualmente.

A Tabela 1 indica a velocidade de injeção/perfusão inicial e os limites de dose:

Tabela 1. Recomendações Posológicas para Adultos

INDICAÇÃO	INJEÇÃO POR BÓLUS (micrograma/kg)	PERFUSÃO CONTÍNUA (micrograma/kg/min)	
		Velocidade inicial	Limites
Indução da anestesia	1 (Administrado durante um período não inferior a 30 segundos)	0,5 a 1	-
Manutenção da anestesia em doentes ventilados			
• Protóxido de azoto (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (dose inicial 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
• Propofol (dose inicial 100 micrograma/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Quando administrado por injeção lenta por bólus na indução, Ultiva deve ser administrado durante um período não inferior a 30 segundos.

Nas doses acima recomendadas, o remifentanilo reduz significativamente a quantidade de agente hipnótico necessária para manter a anestesia. Como tal, o isoflurano e o propofol devem ser administrados como acima recomendado de modo a evitar um aumento dos efeitos hemodinâmicos tais como a hipotensão e a bradicardia (ver esta secção - Medicação concomitante).

Não existem dados disponíveis para recomendações posológicas para a utilização simultânea com o remifentanilo de outros hipnóticos para além dos listados na Tabela 1.

Indução da anestesia: Ultiva deve ser administrado com uma dose padrão de um agente hipnótico, tal como propofol, tiopental ou isoflurano, para a indução da anestesia. Ultiva pode ser administrado a uma velocidade de perfusão de 0,5 a 1 micrograma/kg/min, com ou sem injeção lenta inicial por bólus de 1 micrograma/kg administrada durante um período não inferior a 30 segundos. Se a intubação endotraqueal ocorrer depois de 8 a 10 minutos após o início da perfusão com Ultiva, não será necessária a injeção por bólus.

Manutenção da anestesia em doentes ventilados: após intubação endotraqueal, a velocidade de perfusão de Ultiva deve ser reduzida, de acordo com a técnica anestésica, conforme indicado na Tabela 1. Devido ao rápido início e curta duração de ação de Ultiva, a velocidade de administração durante a anestesia pode ser titulada para cima,

em aumentos de 25 a 100%, ou para baixo, em decréscimos de 25 a 50%, cada 2 a 5 minutos, para se obter o nível de resposta μ -opioide desejado. Em resposta à anestesia ligeira, poderão administrar-se injeções suplementares por bólus, cada 2 a 5 minutos.

Anestesia em doentes anestesiados, com respiração espontânea e via respiratória segura (por exemplo, anestesia com máscara laríngea): na anestesia a doentes com respiração espontânea e via respiratória segura é provável ocorrer depressão respiratória. É necessária especial atenção no ajuste da dose às necessidades do doente, podendo ser necessária ventilação assistida. A velocidade de perfusão inicial recomendada para suplemento da anestesia em doentes anestesiados com respiração espontânea é de 0,04 micrograma/kg/min titulada para o efeito. Foram estudadas velocidades de perfusão de 0,025 a 0,1 micrograma/kg/min.

Não se recomenda a injeção por bólus em doentes anestesiados e com respiração espontânea.

Ultiva não deve ser usado como analgésico em procedimentos em que o doente permanece acordado ou sem receber qualquer suporte das vias respiratórias durante o procedimento.

Medicação concomitante: remifentanilo diminui a quantidade ou doses de anestésicos inalados, hipnóticos e benzodiazepinas requeridas para a anestesia (ver secção 4.5).

As doses dos seguintes fármacos utilizados em anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol e temazepam, foram reduzidas até cerca de 75% quando utilizadas concomitantemente com remifentanilo.

Normas para suspensão/continuação no período pós-operatório imediato: devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, não se verificará atividade opioide residual dentro de 5 a 10 minutos após a sua suspensão. Para os doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos em que seja prevista dor pós-operatória, deverão administrar-se analgésicos previamente à descontinuação de Ultiva. Deverá observar-se o tempo suficiente para que se atinja o efeito terapêutico máximo do analgésico de longa duração de ação. A escolha do analgésico deve ser apropriada ao procedimento cirúrgico do doente e ao nível de cuidados pós-operatórios.

Na eventualidade da analgesia de longa duração de ação não ter sido estabelecida antes do fim da cirurgia, poderá ser necessário continuar a administrar Ultiva para manutenção da analgesia durante o período pós-operatório imediato, até que a analgesia de longa duração de ação atinja o seu efeito máximo.

As recomendações posológicas para a utilização de Ultiva nos doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica são indicadas nesta secção Utilização em Cuidados Intensivos.

Nos doentes com respiração espontânea, a velocidade de perfusão de Ultiva deverá reduzir-se inicialmente para 0,1 micrograma/kg/min. A velocidade de perfusão poderá então ser aumentada ou diminuída para um máximo de 0,025 micrograma/kg/min cada 5 minutos, para equilibrar o nível de analgesia e frequência respiratória do doente. Ultiva deverá ser administrado apenas em ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular, sob cuidadosa supervisão de pessoas especificamente treinadas no reconhecimento e controlo dos efeitos respiratórios de opioides potentes.

A utilização de injeções por bólus de Ultiva no controlo da dor no período pós-operatório, não está recomendada nos doentes com respiração espontânea.

Administração por perfusão com controlo assistido

Indução e manutenção da anestesia em doentes ventilados: Ultiva TCI deve ser utilizada em associação com um fármaco hipnótico por via intravenosa ou por inalação durante a indução e manutenção de anestesia em doentes adultos ventilados (ver Tabela 1 nesta secção Anestesia geral). Em associação com estes fármacos, a analgesia adequada para indução de anestesia e cirurgia pode geralmente ser atingida com concentrações plasmáticas alvo de remifentanilo no intervalo desde 3 até 8 ng/ml. Ultiva deve ser titulado conforme resposta individual do doente. Particularmente em procedimentos de estimulação cirúrgica podem ser necessárias concentrações plasmáticas alvo até 15 ng/ml.

Nas doses recomendadas anteriormente, remifentanilo reduz significativamente a quantidade do fármaco hipnótico necessária para manter a anestesia. Por essa razão, isoflurano e propofol devem ser administrados como anteriormente recomendado para evitar um aumento dos efeitos hemodinâmicos tais como a hipotensão e a bradicardia (ver Tabela 1 e esta secção Medicação concomitante).

Ver secção 6.6, Tabela 11 para informação sobre concentrações plasmáticas de remifentanilo atingidas com perfusão controlada manualmente.

Como não existem dados suficientes, a administração de Ultiva por TCI para a anestesia com ventilação espontânea não é recomendada.

Normas para suspensão/continuação no período pós-operatório imediato: no fim da cirurgia quando a perfusão por TCI é interrompida ou é reduzida a concentração alvo, a respiração espontânea deverá ser retomada a concentrações de remifentanilo calculadas na região de 1 até 2 ng/ml. Como acontece com a perfusão controlada manualmente, a analgesia pós-operatória deve ser estabelecida antes do final da cirurgia com analgésicos de ação prolongada. (ver esta secção Administração por perfusão controlada manualmente - Normas para suspensão).

Como não existem dados suficientes, a administração de Ultiva por TCI para a manutenção da analgesia pós-operatória não é recomendada.

Doentes pediátricos (1 a 12 anos de idade)

A administração concomitante de Ultiva com um agente anestésico intravenoso para indução da anestesia não foi estudada em detalhe pelo que não é recomendada.

Ultiva por TCI não foi estudada em doentes pediátricos e por isso não se recomenda a sua administração nestes doentes. As seguintes doses de Ultiva são as recomendadas para manutenção da anestesia:

Tabela 2. Recomendações Posológicas para Doentes Pediátricos (1 a 12 anos de idade)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INJEÇÃO POR BÓLUS (micrograma/kg)	PERFUSÃO CONTÍNUA (micrograma/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de manutenção padrão
Halotano (dose inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dose inicial 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

* administrado concomitantemente com protóxido de azoto/oxigénio numa relação de 2:1

Quando administrado por bólus intravenoso, Ultiva deverá ser administrado durante pelo menos 30 segundos. Caso não tenha sido simultaneamente administrada uma dose por bólus, não deverá iniciar-se a cirurgia até pelo menos 5 minutos após início da perfusão com Ultiva. Para a administração exclusiva de protóxido de azoto (70%) com Ultiva, as taxas de perfusão de manutenção padrão deverão ser entre 0,4 e 3 micrograma/kg/min e, embora não especificamente estudado, os dados nos adultos sugerem que 0,4 micrograma/kg/min é uma velocidade inicial apropriada. Os doentes pediátricos deverão ser monitorizados e a dose deverá ser titulada para o grau de anestesia apropriado ao procedimento cirúrgico.

Medicação concomitante: nas doses acima recomendadas, o remifentanilo reduz significativamente a quantidade de agente hipnótico necessária para manter a anestesia. Como tal, o isoflurano, o halotano e o sevoflurano deverão ser administrados conforme acima recomendado para evitar um aumento dos efeitos hemodinâmicos tais como a hipotensão e a bradicardia.

Não existe informação disponível para recomendações posológicas relativas à utilização simultânea de remifentanilo com outros hipnóticos para além dos listados no quadro (ver esta secção Adultos – Medicação concomitante).

Normas para controlo de doentes no período pós-operatório imediato

Estabelecimento de analgesia alternativa previamente à suspensão de Ultiva: devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, não se verificará actividade residual dentro de 5 a 10 minutos após a sua suspensão. Para os doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos em que seja prevista dor pós-operatória, deverão ser administrados analgésicos previamente à suspensão de Ultiva. Deverá observar-se o tempo suficiente para que se atinja o efeito terapêutico do analgésico de longa duração de ação. A escolha do(s) analgésico(s), da dose e do momento da administração devem ser previamente planeados e individualizados para serem adequados ao procedimento cirúrgico do doente e ao nível de cuidados pós-operatórios previstos (ver secção 4.4.).

Recém-nascidos/lactentes (idade inferior a 1 ano):

A experiência em ensaios clínicos de remifentanilo em recém-nascidos e lactentes (idade inferior a 1 ano; ver secção 5.1) é limitada. O perfil farmacocinético do remifentanilo em recém-nascidos e lactentes (idade inferior a 1 ano) é comparável ao observado em adultos após correção das diferenças de peso corporal (ver secção 5.2). No entanto, porque não existem resultados clínicos suficientes, não se recomenda a administração de Ultiva neste grupo etário.

Utilização em anestesia intravenosa total (TIVA): A experiência em ensaios clínicos com remifentanilo em lactentes é limitada (ver secção 5.1). Contudo, os dados clínicos são insuficientes para fazer recomendações posológicas.

Anestesia na Cirurgia Cardíaca

Administração por perfusão controlada manualmente

Tabela 3. Recomendações Posológicas para Anestesia na Cirurgia Cardíaca

INDICAÇÃO	INJEÇÃO POR BÓLUS (micrograma/kg)	PERFUSÃO CONTÍNUA (micrograma/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de perfusão padrão

Intubação	Não recomendada	1	-
Manutenção da anestesia • Isoflurano (dose inicial 0,4 MAC) • Propofol (dose inicial 50 micrograma /kg/min)	0,5 a 1 0,5 a 1	1 1	0,003 a 4 0,01 a 4,3
Manutenção da analgesia pós-operatória, previamente à extubação	Não recomendada	1	0 a 1

Indução do período de anestesia: após administração do agente hipnótico para obtenção de perda de consciência, Ultiva deverá ser administrado a uma velocidade de perfusão inicial de 1 micrograma/kg/min. Ultiva não está recomendado na administração por bólus intravenoso durante a indução na cirurgia cardíaca. Não deverá proceder-se a intubação endotraqueal pelo menos até 5 minutos após início da perfusão.

Manutenção do período de anestesia: após intubação endotraqueal, a velocidade de perfusão de Ultiva deverá ser titulada de acordo com as necessidades do doente. Se necessário, podem também ser administradas doses suplementares por bólus. Em doentes cardíacos de alto risco, tais como doentes com função ventricular reduzida ou submetidos a cirurgia valvular, deverá ser administrada por bólus intravenoso uma dose máxima de 0,5 micrograma/kg. Estas recomendações posológicas aplicam-se também durante o bypass cardiopulmonar hipotérmico (ver secção 5.2. – Anestesia na cirurgia cardíaca).

Medicação concomitante: nas doses acima recomendadas, o remifentanilo reduz significativamente a quantidade de agente hipnótico necessária para manter a anestesia. Como tal, o isoflurano e o propofol deverão ser administrados conforme acima recomendado para evitar um aumento dos efeitos hemodinâmicos tais como a hipotensão e a bradicardia. Não existe informação disponível para recomendações posológicas relativas à utilização simultânea de remifentanilo com outros agentes hipnóticos para além dos listados no quadro (ver esta secção Adultos – Medicação concomitante).

Normas para controlo de doentes no período pós-operatório

Manutenção de Ultiva no período pós-operatório para proporcionar analgesia previamente ao desmame para extubação: durante a transferência dos doentes para a unidade de cuidados pós-operatórios recomenda-se que a perfusão de Ultiva seja mantida na velocidade de perfusão intraoperatória final. Na unidade de cuidados pós-operatórios, os níveis de analgesia e sedação do doente deverão ser cuidadosamente monitorizados e a velocidade de perfusão de Ultiva ajustada às suas necessidades (ver

esta secção Utilização em Cuidados Intensivos, para mais informação sobre a gestão de doentes em Cuidados Intensivos).

Estabelecimento de analgesia alternativa previamente à suspensão de Ultiva: devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, não se verificará atividade opioide residual dentro de 5 a 10 minutos após a sua suspensão. Previamente à suspensão de Ultiva, deverão ser administrados analgésicos e sedativos alternativos aos doentes com tempo suficiente que permita a obtenção do seu efeito terapêutico. Recomenda-se, no entanto, que a escolha do(s) agente(s), da dose e do momento da administração sejam planeados antes do desmame do doente do ventilador.

Normas para suspensão de Ultiva: devido ao muito rápido final de acção de Ultiva, foram notificados hipertensão, tremores e dores em doentes cardíacos imediatamente após a suspensão de Ultiva (ver secção 4.8.). Para minimizar o risco destas ocorrências, deverá ser instituída analgesia alternativa adequada (como anteriormente descrito), previamente à suspensão da perfusão de Ultiva. A taxa de perfusão deve ser reduzida cerca de 25% em cada intervalo de 10 minutos, até a perfusão ser suspensa.

Durante o período de desmame do ventilador, a perfusão com Ultiva não deve ser aumentada, devendo apenas efetuar-se titulações decrescentes, complementadas com analgésicos alternativos, quando necessário. As alterações hemodinâmicas, tais como hipertensão e taquicardia, deverão ser tratadas com agentes alternativos conforme apropriado.

Quando outros opioides são administrados como parte do regime de transição para analgesia alternativa, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado. O benefício de proporcionar analgesia pós-operatória adequada deverá ser sempre equilibrado com o risco potencial de depressão respiratória com estes fármacos.

Administração por perfusão com controlo assistido

Indução e manutenção da anestesia: Ultiva por TCI deve ser utilizada em associação com um fármaco hipnótico por via intravenosa ou por inalação durante a indução e manutenção da anestesia em doentes adultos ventilados (ver Tabela 3). Em associação com estes fármacos, a analgesia adequada para cirurgia cardíaca é geralmente atingida no limite superior da gama de concentrações plasmáticas alvo de remifentanilo utilizadas em procedimentos cirúrgicos gerais. Após titulações de remifentanilo para respostas individuais de doentes, têm sido utilizadas em estudos clínicos concentrações plasmáticas tão elevadas como 20 ng/ml. Nas doses recomendadas anteriormente, remifentanilo reduz significativamente a quantidade do fármaco hipnótico necessária para manter a anestesia. Por essa razão, isoflurano e propofol devem ser administrados como anteriormente recomendado para evitar um aumento dos efeitos hemodinâmicos, tais como a hipotensão e a bradicardia (ver Tabela 3 e esta secção Medicação concomitante).

Ver secção 6.6 Tabela 11 para informação sobre concentrações plasmáticas de remifentanilo atingidas com perfusão controlada manualmente.

Normas para suspensão/continuação no período pós-operatório imediato: no final da cirurgia quando a perfusão por TCI é interrompida ou é reduzida a concentração alvo, a respiração espontânea deverá ser retomada a concentrações de remifentanilo calculadas na região de 1 até 2 ng/ml. Como acontece com a perfusão controlada manualmente, a analgesia pós-operatória deve ser estabelecida antes do final da cirurgia com analgésicos de ação prolongada. (ver esta secção Administração por perfusão controlada manualmente - Normas para suspensão).

Uma vez que não existem dados suficientes não se recomenda a administração de Ultiva por TCI no controlo de analgesia pós-operatória.

Doentes pediátricos (1 a 12 anos de idade)

Os dados são insuficientes para fazer uma recomendação posológica para utilização durante a cirurgia cardíaca.

Utilização em Cuidados Intensivos

Adultos

Ultiva pode ser utilizado para provisão de analgesia em doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica. Devem ser adicionados sedativos à terapêutica, conforme apropriado.

A segurança e eficácia, a partir de ensaios clínicos bem controlados, relativas à utilização de Ultiva em doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica foram estabelecidas para duração da perfusão até 3 dias (ver esta secção Doentes insuficientes renais em cuidados intensivos e secção 5.2). Assim, a utilização de Ultiva não é recomendada para tratamentos com duração superior a 3 dias.

Ultiva por TCI não foi estudado em doentes em cuidados intensivos pelo que a sua administração não é recomendada nestes doentes.

Recomenda-se que, para adultos, Ultiva seja iniciado a uma taxa de perfusão de 0,1 micrograma/kg/min (6 micrograma/kg/h) a 0,15 micrograma/kg/min (9 micrograma/kg/h). A taxa de perfusão deve ser titulada em aumentos de 0,025 micrograma/kg/min (1,5 micrograma/kg/h) para se atingir o nível de analgesia desejado. Deve ser respeitado um período não inferior a 5 minutos entre os ajustamentos de dose. O doente deve ser regularmente avaliado e a taxa de perfusão de Ultiva devidamente ajustada. Se uma taxa de perfusão de 0,2 micrograma/kg/min (12 micrograma/kg/h) for atingida e for necessária sedação, é recomendável a iniciação de terapêutica com os sedativos apropriados (ver abaixo). A dose de sedativo deve ser titulada para se obter o nível de sedação adequado. Aumentos adicionais da taxa de perfusão de Ultiva em

intervalos de 0,025 micrograma/kg/min (1,5 micrograma/kg/h) podem ser realizados se for necessária analgesia adicional.

A Tabela 4 resume os valores da taxa de perfusão inicial e os limites de dose habituais para provisão de analgesia em doentes individuais:

Tabela 4. Recomendações Posológicas para doentes em Cuidados Intensivos

Perfusão Contínua micrograma/kg/min (micrograma/kg/hora)	
Taxa inicial	Limites
0,1(6) a 0,15 (9)	0,006 (0,38) a 0,74 (44,6)

Não é recomendável a administração de Ultiva por bólus intravenoso a doentes na Unidade de Cuidados Intensivos.

A utilização de Ultiva irá reduzir a necessidade de utilização concomitante de sedativos. As doses iniciais habituais de sedativos, se requeridos, são indicadas na Tabela 5.

Tabela 5. Doses iniciais recomendadas de sedativos, se requeridos:

Sedativos	Bólus (mg/kg)	Perfusão (mg/kg/h)
Propofol	Até 0,5	0,5
Midazolam	Até 0,03	0,03

Para permitir ajuste de dose individual dos respetivos sedativos, estes não devem ser preparados como uma mistura no mesmo saco para perfusão.

Analgesia adicional para doentes sob ventilação submetidos a procedimentos de estimulação: Pode ser necessário um aumento adicional da taxa estabelecida de perfusão de Ultiva, para permitir uma cobertura analgésica adicional para os doentes sob ventilação submetidos a procedimentos de estimulação e/ou dolorosos, tais como aspiração endotraqueal, curativos e fisioterapia. É recomendável que se mantenha uma taxa de perfusão de Ultiva não inferior a 0,1 micrograma/kg/min (6 micrograma/kg/h) durante pelo menos 5 minutos antes de iniciar o procedimento de estimulação. Ajustes de dose adicionais podem ser realizados cada 2 a 5 minutos, em aumentos de 25%-50%, em antecipação a, ou em resposta a, necessidade adicional de analgesia. Taxas de perfusão médias de 0,25 micrograma/kg/min (15 micrograma/kg/h), máximo 0,74 micrograma/kg/min (45 micrograma/kg/h), têm sido administradas para provisão de anestesia adicional durante procedimentos de estimulação.

Estabelecimento de analgesia alternativa previamente à suspensão de Ultiva: Devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, não se verificará atividade opioide residual dentro de 5 a 10 minutos após suspensão da perfusão independentemente da duração desta. Deve ser considerada a possibilidade de ocorrência de tolerância, hiperalgesia e alterações hemodinâmicas associadas, quando Ultiva é utilizado na Unidade de Cuidados Intensivos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Previamente à suspensão de Ultiva, os doentes devem receber analgésicos e sedativos alternativos, para prevenir hiperalgesia e alterações hemodinâmicas associadas. Estes fármacos devem ser administrados com a antecedência suficiente que permita a estabilização dos seus efeitos terapêuticos. As várias opções de analgesia incluem a administração controlada pelo pessoal de enfermagem ou pelo doente de analgésicos orais de ação prolongada, intravenosos ou locais. Esta administração deve sempre ser ajustada pelas necessidades individuais dos doentes, à medida que é reduzida a perfusão de Ultiva. Assim, é importante que exista um planeamento antecipado da escolha do(s) fármaco(s), da dose e do momento da administração, antes de Ultiva ser suspenso.

Existe um potencial desenvolvimento de tolerância ao longo do tempo, com a administração prolongada de agonistas μ -opioides.

Recomendações para extubação e suspensão de Ultiva:

De forma a assegurar uma saída suave de um regime baseado em Ultiva, é recomendável que a taxa de perfusão de Ultiva seja titulada em intervalos de 0,1 micrograma/kg/min (6 micrograma/kg/h) durante um período não inferior a 1 hora, antes da extubação.

Após a extubação, a taxa de perfusão deverá ser reduzida em 25%, por cada intervalo mínimo de 10 minutos, até suspensão da perfusão. Durante o desmame do ventilador, a perfusão de Ultiva não deve ser aumentada e deverão apenas ocorrer ajustes de diminuição de perfusão, suplementados com os analgésicos alternativos necessários.

Após a suspensão de Ultiva, a cânula IV deverá ser limpa ou removida para prevenir administração inadvertida subsequente.

Quando outros agentes opioides são administrados como parte de um regime de transição para analgesia alternativa, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Deve ser sempre ponderado o benefício de fornecer analgesia adequada contra o potencial risco de depressão respiratória com o uso destes fármacos.

População pediátrica em cuidados intensivos

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Ultiva em doentes pediátricos.

Doentes insuficientes renais em cuidados intensivos

Não é necessário ajuste das doses recomendadas para doentes insuficientes renais, incluindo aqueles a realizar terapêutica renal de substituição. Contudo, a depuração do metabolito ácido carboxílico é reduzida em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Grupos de doentes especiais:

Idosos (idade superior a 65 anos)

Anestesia geral: a dose inicial de remifentanilo administrada a doentes com mais de 65 anos deverá ser metade da dose recomendada em adultos, devendo depois ser titulada para as necessidades individuais do doente, uma vez que tem sido observada neste grupo etário, uma sensibilidade aumentada aos efeitos farmacológicos do remifentanilo. Este ajuste da dose aplica-se na utilização em todas as fases da anestesia incluindo indução, manutenção e analgesia pós-operatória imediata.

Devido à sensibilidade acrescida dos doentes idosos ao Ultiva, quando se administra Ultiva por TCI as concentrações alvo iniciais nesta população, devem ser de 1,5 a 4 ng/ml com subsequente titulação relativamente à resposta.

Anestesia na cirurgia cardíaca: não é necessária a redução da dose inicial (ver esta secção Anestesia na Cirurgia Cardíaca).

Cuidados Intensivos: Não é necessária a redução da dose inicial (ver esta secção Utilização em Cuidados Intensivos).

Doentes Obesos

Para perfusão controlada manualmente, recomenda-se que em doentes obesos a dose de Ultiva seja reduzida e baseada no peso corporal ideal, uma vez que a depuração e o volume de distribuição do remifentanilo são melhor correlacionados com o peso corporal ideal do que com o peso corporal real.

Com o cálculo da massa magra corporal (MMC) utilizada no modelo Minto, a MMC é possível que seja subestimada em doentes do sexo feminino com um índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² e em doentes do sexo masculino com IMC superior a 40 kg/m². O remifentanilo por TCI deve ser titulado cuidadosamente relativamente à resposta individual para evitar subdosagem nestes doentes.

Compromisso Renal

Com base nos estudos realizados até à data, não é necessário proceder ao ajuste da dose em doentes com compromisso renal, incluindo os doentes em Cuidados Intensivos.

Compromisso Hepático

Estudos efetuados num número limitado de doentes com compromisso hepático, indicam que não se justifica qualquer recomendação posológica especial. No entanto, doentes com compromisso hepático grave poderão ser ligeiramente mais sensíveis aos efeitos de depressão respiratória do remifentanilo (ver secção 4.4). Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente e a dose de remifentanilo deve ser titulada de acordo com a necessidade individual do doente.

Neurocirurgia

A experiência clínica limitada em doentes submetidos a neurocirurgia, demonstrou que não são necessárias recomendações posológicas especiais.

Doentes ASA III/IV

Anestesia geral: como os efeitos hemodinâmicos dos opioides potentes se preveem mais pronunciados nos doentes ASA III/IV, deve tomar-se especial atenção na administração de Ultiva a este grupo de doentes. Recomenda-se redução da dose inicial e subsequente titulação até efeito. Não existe informação suficiente para suportar recomendações posológicas em doentes pediátricos.

Para TCI, um alvo inicial inferior de 1,5 até 4 ng/ml deve ser utilizado em doentes ASA III ou IV e subsequente titulação para resposta.

Anestesia na cirurgia cardíaca: não é necessária a redução da dose inicial (ver esta secção Anestesia na Cirurgia Cardíaca).

4.3 Contraindicações

Uma vez que Ultiva contém glicina na sua formulação, está contraindicado para uso epidural e intratecal (ver secção 5.3.).

Ultiva está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a outros análogos fentanílicos, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Ultiva está contraindicado como agente único para a indução da anestesia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ultiva deve ser administrado apenas em ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular e por pessoas especificamente treinadas no uso de fármacos anestésicos e no reconhecimento e controlo dos efeitos adversos esperados de opioides potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca. Este treino deve incluir o estabelecimento e manutenção de uma

via respiratória acessível e ventilação assistida. A utilização de Ultiva em doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica não é recomendada em tratamentos com duração superior a 3 dias.

Os doentes com hipersensibilidade conhecida a opioides de uma classe diferente podem apresentar uma reação de hipersensibilidade após a administração de Ultiva. Deve ter-se precaução antes de utilizar Ultiva nestes doentes (ver secção 4.3).

Rápida reversão de ação/Transição para analgesia alternativa

Devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, não se verificará atividade opioide residual dentro de 5 a 10 minutos após a sua suspensão. Para os doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos em que se preveja dor pós-operatória, deverão ser administrados analgésicos previamente à suspensão de Ultiva. Deve ser considerada a possibilidade de ocorrência de tolerância, hiperalgesia e alterações hemodinâmicas associadas, quando Ultiva é utilizado na Unidade de Cuidados Intensivos (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração). Devem ser administrados sedativos e analgésicos alternativos ao doente previamente à suspensão de Ultiva. Deverá observar-se o tempo necessário para atingir o efeito terapêutico do analgésico de longa duração de ação. A escolha do(s) analgésico(s), da dose e do momento da administração devem ser previamente planeados e individualizados para serem adequados ao procedimento cirúrgico do doente e ao nível de cuidados pós-operatórios previstos. Quando outros opioides são administrados como parte do regime de transição para analgesia alternativa, o benefício de proporcionar analgesia pós-operatória deve ser sempre equilibrado com o risco potencial de depressão respiratória destes fármacos.

Risco resultante da utilização concomitante de medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:

A utilização concomitante de Ultiva e medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada para os doentes para os quais não são possíveis opções alternativas de tratamento. Caso seja tomada a decisão de prescrever Ultiva concomitantemente com medicamentos sedativos, deverá ser utilizada a menor dose eficaz, e a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível.

Os doentes devem ser rigoramente monitorizados para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Neste sentido, é altamente recomendado que os doentes e os seus prestadores de cuidados sejam informados destes sintomas (ver secção 4.5).

Suspensão do tratamento e síndrome de privação

A administração repetida a intervalos curtos durante períodos prolongados pode resultar em síndrome de privação após o fim do tratamento. Têm sido notificados, ainda que não frequentemente, sintomas após a suspensão abrupta de Ultiva que incluem taquicardia,

hipertensão e agitação, particularmente depois de administrações prolongadas durante mais de 3 dias. Quando notificado, houve benefício na reintrodução e diminuição progressiva da perfusão. O uso de Ultiva em doentes ventilados mecanicamente na UCI não é recomendado para tratamento com duração superior a 3 dias.

Rigidez muscular - prevenção e controlo

Nas doses recomendadas, poderá ocorrer rigidez muscular. Como com outros opioides, a incidência de rigidez muscular está relacionada com a dose e a velocidade de administração. Assim, as injeções lentas por bólus devem ser administradas durante um período não inferior a 30 segundos.

A rigidez muscular induzida pelo remifentanilo deve ser tratada no contexto do estado clínico do doente com medidas de suporte apropriadas. A rigidez muscular excessiva que ocorra durante a indução da anestesia deve ser tratada com a administração de um bloqueador neuromuscular e/ou hipnótico adicional. A rigidez muscular observada durante o uso de remifentanilo como analgésico poderá ser tratada com a paragem ou diminuição da velocidade de administração de remifentanilo. A resolução da rigidez muscular após suspensão da perfusão com remifentanilo ocorre dentro de minutos. Como alternativa poderá administrar-se um antagonista opioide, o que poderá, no entanto, reverter ou atenuar o efeito analgésico do remifentanilo.

Depressão respiratória - prevenção e controlo

Como com todos os opioides potentes, a analgesia profunda é acompanhada por depressão respiratória acentuada. Portanto, o remifentanilo deve ser usado apenas em áreas onde existam meios disponíveis para a monitorização e tratamento da depressão respiratória. Deve tomar-se especial atenção em doentes com insuficiência respiratória. O aparecimento da depressão respiratória deve ser apropriadamente controlado, incluindo redução da velocidade de perfusão em 50% ou uma suspensão temporária da perfusão. Ao contrário de outros análogos fentanílicos, o remifentanilo não demonstrou causar depressão respiratória recorrente, mesmo depois de administração prolongada. No entanto, considerando que muitos fatores poderão afetar a recuperação pós-operatória, é importante assegurar que se atingiu consciência completa e ventilação espontânea adequada antes da saída do doente da sala de recobro.

Efeitos cardiovasculares

O risco de efeitos cardiovasculares, tais como hipotensão e bradicardia, os quais poderão raramente evoluir para assístole e paragem cardíaca (ver secções 4.5 e 4.8.), poderão ser reduzidos por diminuição da velocidade de perfusão de Ultiva ou da dose de anestésicos concomitantes ou por utilização de fluidos intravenosos, agentes vasopressores ou anticolinérgicos, conforme apropriado.

Doentes debilitados, hipovolémicos, hipotensos ou idosos poderão ser mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares do remifentanilo.

Administração inadvertida

Uma quantidade residual de Ultiva nos espaços mortos do cateter intravenoso e/ou cânula, pode ser suficiente para causar depressão respiratória, apneia e/ou rigidez muscular, se o mesmo cateter for utilizado para administração intravenosa de outras soluções ou fármacos. Isto poderá ser evitado administrando Ultiva por um cateter intravenoso de fluxo rápido ou por cateter intravenoso exclusivo, que se retira imediatamente após suspensão de Ultiva.

Recém-nascidos/lactentes

Os dados disponíveis para a utilização em recém-nascidos e lactentes com idade inferior a 1 ano são limitados (ver secções 4.2. Recém-nascidos/lactentes (idade inferior a 1 ano) e 5.1).

Tolerância e doença de uso de opioides (abuso e dependência)

Pode desenvolver-se tolerância, dependência física e psicológica e doença de uso de opioides (DUO) após a administração repetida de opioides. O abuso ou mau uso intencional de opioides pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver DUO está aumentado nos doentes com um histórico pessoal ou familiar (pais, irmãos) de doenças de abuso de substâncias (incluindo alcoolismo), em utilizadores atuais de tabaco, ou em doentes com um histórico pessoal de outras doenças mentais (p. ex., depressão grave, ansiedade e perturbações de personalidade).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O remifentanilo não é metabolizado pelas colinesterases plasmáticas, pelo que não se preveem interações com fármacos metabolizados por estas enzimas.

Como com outros opioides, o remifentanilo quando administrado por perfusão controlada manualmente ou por TCI, reduz as doses de anestésicos inalados ou intravenosos, e de benzodiazepinas necessárias para a anestesia (ver secção 4.2.). Se não se reduzirem as doses de depressores do SNC administrados concomitantemente, os doentes poderão experimentar uma incidência aumentada dos efeitos adversos associados a estes fármacos.

Medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte, devido ao efeito depressor aditivo do sistema nervoso central. A dose e a duração da utilização concomitante deve ser limitada (ver secção

4.4). A utilização concomitante de opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e morte.

A administração concomitante de remifentanilo com um agente serotonérgico, tal como os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) e inibidores da monoaminoxidase (IMAO) podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial risco para a vida. Devem ser tomadas precauções adicionais com a utilização concomitante de IMAO. Os IMAO irreversíveis devem ser suspensos pelo menos 2 semanas antes da utilização de remifentanilo.

Os efeitos cardiovasculares de Ultiva (hipotensão e bradicardia – ver secções 4.4 e 4.8), podem ser exacerbados em doentes em tratamento concomitante com fármacos depressores cardíacos, tais como beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Ultiva deve ser usado durante a gravidez apenas quando o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o remifentanilo é excretado no leite materno. No entanto, considerando que os análogos fentanílicos são excretados no leite materno e que foram encontradas substâncias relacionadas com o remifentanilo no leite de ratos fêmeas após administração do fármaco, mulheres a amamentar deverão ser avisadas para interromper a amamentação por 24 horas após a administração de remifentanilo.

Trabalho de parto e parto

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de Ultiva durante o trabalho de parto e cesariana. O remifentanilo atravessa a barreira placentária e os análogos fentanílicos podem causar depressão respiratória na criança. Caso o remifentanilo seja assim mesmo administrado, a doente e o recém-nascido devem ser monitorizados para sinais de sedação excessiva ou depressão respiratória (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Após anestesia com remifentanilo o doente não deverá conduzir ou utilizar máquinas. O médico deverá decidir quando recomeçar estas atividades. Recomenda-se que o doente seja acompanhado ao regressar a casa, devendo evitar o consumo de bebidas alcoólicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados ao remifentanilo derivam diretamente da farmacologia dos agonistas μ -opioides. Estes acontecimentos adversos desaparecem minutos após a interrupção ou diminuição da velocidade de administração do remifentanilo. As frequências referidas de seguida definem-se como muito frequentes ($> 1/10$), frequentes ($> 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($> 1 / 1.000, < 1/100$), raros ($> 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reações alérgicas, incluindo anafilaxia em doentes a receber remifentanilo em associação com um ou mais agentes anestésicos
Perturbações do foro psiquiátrico	
Desconhecido:	Dependência do medicamento, Síndrome de privação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Rigidez musculoesquelética
Raros:	Sedação (durante o período de recobro da anestesia geral)
Desconhecido:	Convulsões
Cardiopatias	
Frequentes:	Bradicardia
Raros:	Assistolia/paragem cardíaca, normalmente precedidos de bradicardia, em doentes a receber remifentanilo em associação com outros agentes anestésicos
Desconhecido:	Bloqueio atrioventricular, Arritmia
Vasculopatias	
Muito frequentes:	Hipotensão
Frequentes:	Hipertensão pós operatória
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Depressão respiratória aguda, apneia, Tosse
Pouco frequentes:	Hipoxia
Doenças gastrintestinais	
Muito frequentes:	Náuseas, vômitos
Pouco frequentes:	Obstipação

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	Tremor pós-operatório
Pouco frequentes:	Dor pós-operatória
Desconhecido:	Tolerância ao medicamento

Suspensão do tratamento

Os sintomas após a interrupção de remifentanilo, incluindo taquicardia, hipertensão e agitação, têm sido notificados com pouca frequência após cessação abrupta, particularmente após administração prolongada de mais de 3 dias (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Como com todos os analgésicos opioides potentes, a sobredosagem seria manifestada por uma extensão das ações farmacológicas previsíveis do remifentanilo. Devido à muito curta duração de ação de Ultiva, o potencial de efeitos deletérios devidos a sobredosagem é limitado ao período imediatamente após a administração do fármaco. A resposta à interrupção do fármaco é rápida com retorno à situação inicial em 10 minutos.

No caso de sobredosagem ou sua suspeita, deverão tomar-se as seguintes medidas: interromper a administração de Ultiva, manter uma via respiratória acessível, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigénio e manter a função cardiovascular adequada. Caso a depressão respiratória esteja associada com rigidez muscular, poderá ser necessário um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. Poderão ainda utilizar-se fluidos e vasopressores por via intravenosa para o tratamento da hipotensão, assim como outras medidas de suporte.

A administração intravenosa de um antagonista opioide como a naloxona, poderá ser dada como um antídoto específico para controlo da depressão respiratória grave e rigidez muscular. A duração da depressão respiratória após sobredosagem com Ultiva é pouco provável que exceda a duração de ação do antagonista opioide.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Anestésicos opioides, código ATC: N01A H06

Mecanismo de ação

O remifentanilo é um agonista μ -opioide seletivo com um rápido início de ação e de muito curta duração de ação. A atividade μ -opioide do remifentanilo é antagonizada por antagonistas narcóticos tais como a naloxona.

Efeitos farmacodinâmicos

Doseamentos da histamina em doentes e voluntários saudáveis não demonstraram aumento dos seus níveis após administração em bólus do remifentanilo em doses até 30 micrograma/kg.

Recém-nascidos/lactentes (idade inferior a 1 ano):

Num estudo multicêntrico, aleatorizado (rácio 2:1, remifentanilo:halotano), aberto, grupos paralelos, em 60 lactentes e recém-nascidos ≤ 8 semanas de idade (média 5,5 semanas) com um estado físico ASA de I-II que estavam a ser alvo de uma piloromiotomia, a eficácia e segurança do remifentanilo (dado como uma perfusão contínua inicial a 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mais aumentos de dose suplementares ou alteração das taxas de perfusão sempre que necessário) foi comparada ao halotano (dado a 0.4% com aumentos suplementares sempre que necessário). A manutenção da anestesia foi conseguida com a administração adicional de óxido nítrico a 70% (N₂O) mais oxigênio a 30%. Os tempos de recuperação foram superiores com o remifentanilo relativamente aos grupos com halotano (não significativo).

Utilização em anestesia total intravenosa (TIVA) - crianças com idades entre 6 meses e 16 anos

Em cirurgia pediátrica, TIVA com remifentanilo foi comparada com a anestesia por inalação em 3 estudos aleatorizados, abertos. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo.

Intervenção cirúrgica	Idade (a), (N)	Condições do estudo (manutenção)	Extubação (min) (média (SD))
Cirurgia abdominal baixa/urológica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 - 1,0 micrograma/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia inalatória: sevoflurano (1,0 - 1,5 MAC) e remifentanilo (0,125 - 1,0 micrograma/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Cirurgia ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 micrograma/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia inalatória: desflurano (1,3 MAC) e mistura N2O	9,4 (2,9) Não significativo
Cirurgia geral ou cirurgia ENT	2-12 (153)	TIVA: remifentanilo (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 micrograma/kg/min)	Tempos de extubação comparáveis (com base em dados limitados)
		Anestesia inalatória: sevoflurano (1 - 1,5 MAC) + mistura N2O	

No estudo em cirurgia abdominal baixa/urológica que comparava remifentanilo/propofol com remifentanilo/sevoflurano, ocorreu hipotensão significativamente mais frequente com remifentanilo/sevoflurano e ocorreu bradicardia significativamente mais frequente com remifentanilo/propofol. No estudo em cirurgia ENT que comparava remifentanilo/propofol com desflorano/óxido nítrico, foi observado um ritmo cardíaco significativamente mais elevado em voluntários a receber desflorano/óxido nítrico comparando com remifentanilo/propofol e com os valores de base.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Eliminação

Após administração das doses recomendadas de remifentanilo, a semi-vida efetiva é de 3 até 10 minutos. A depuração média do remifentanilo em adultos jovens saudáveis é de 40 ml/min/Kg, o volume de distribuição central é de 100 ml/kg e o volume de distribuição no equilíbrio dinâmico é de 350 ml/kg.

Absorção

As concentrações plasmáticas do remifentanilo são proporcionais às doses administradas ao longo do intervalo de doses recomendadas. Para cada aumento da velocidade de perfusão de 0,1 micrograma/kg/min, a concentração plasmática do remifentanilo aumenta 2,5 ng/ml. O remifentanilo liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70%.

Biotransformação

O remifentanilo é um opioide metabolizado por esterases, suscetível de metabolismo por esterases plasmáticas e tecidulares não específicas. O metabolismo do remifentanilo resulta na formação de um metabolito ácido carboxílico, o qual, no cão, tem 1/4600 da potência do remifentanilo. Estudos no homem indicam que toda a atividade farmacológica está associada ao composto original. A atividade deste metabolito não tem qualquer consequência clínica. A semivida do metabolito em adultos saudáveis é de 2 horas. Em doentes com função renal normal, o tempo para 95% da eliminação renal do metabolito primário do remifentanilo é de, aproximadamente de 7 até 10 horas. O remifentanilo não é um substrato para as colinesterases plasmáticas.

Eliminação

Após administração das doses recomendadas de remifentanilo, a semivida efetiva é de 3 até 10 minutos. A depuração média do remifentanilo em adultos jovens saudáveis é de 40 ml/min/kg, o volume de distribuição central é de 100 ml/kg e o volume de distribuição no equilíbrio dinâmico é de 350 ml/kg.

Transferência pela placenta e leite

Estudos de transferência placentária efetuados no rato e no coelho, demonstraram que os fetos são expostos ao remifentanilo e/ou aos seus metabolitos durante o seu crescimento e desenvolvimento. Substâncias relacionadas com o remifentanilo são excretadas no leite dos ratos fêmeas. Num ensaio clínico no ser humano, a concentração de remifentanilo no sangue fetal foi de aproximadamente 50% da do sangue materno. A relação arteriovenosa da concentração de remifentanilo no feto foi, aproximadamente 30%, sugerindo metabolismo do remifentanilo no recém-nascido.

Anestesia na cirurgia cardíaca

Durante o bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C), a depuração do remifentanilo diminui, aproximadamente 20%. A diminuição da temperatura corporal reduz a depuração de eliminação em cerca de 3% por grau centígrado.

Insuficiência renal

A rápida reversão de ação após analgesia e sedação pelo remifentanilo não é afectada pelo estado da função renal.

A farmacocinética do remifentanilo não é significativamente alterada em doentes em Cuidados Intensivos com vários graus de compromisso renal, mesmo após administração até 3 dias.

A depuração do metabolito ácido carboxílico é reduzida nos doentes com compromisso renal. A concentração do metabolito ácido carboxílico pode exceder 250 vezes a concentração de remifentanilo no estado de equilíbrio, em alguns doentes em Cuidados Intensivos com compromisso renal moderado a grave. Os dados clínicos disponíveis demonstram que, nestes doentes, a acumulação do metabolito não resulta em efeitos μ -opioides clinicamente relevantes, mesmo após perfusão com remifentanilo durante 3 dias. Existem dados disponíveis insuficientes sobre a segurança e o perfil farmacocinético do metabolito após perfusão de Ultiva, em tratamentos de duração superior a 3 dias.

Não existe evidência de que o remifentanilo seja removido durante a terapêutica de substituição renal.

Pelo menos 30% do metabolito ácido carboxílico é removido durante a hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética do remifentanilo não é alterada em doentes com compromisso hepático grave a aguardar transplante hepático, ou durante a fase anepática da cirurgia de transplante hepático. Doentes com compromisso hepático grave, poderão ser ligeiramente mais sensíveis aos efeitos da depressão respiratória do remifentanilo. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados e a dose de remifentanilo deve ser titulada de acordo com as necessidades individuais de cada doente.

População pediátrica

A depuração média e o volume de distribuição do remifentanilo no estado de equilíbrio estão aumentados nas crianças mais jovens, atingindo os valores dos adultos jovens saudáveis cerca dos 17 anos de idade. A semivida de eliminação do remifentanilo em recém-nascidos não é significativamente diferente da dos adultos jovens saudáveis. Alterações no efeito analgésico resultantes de alterações na velocidade de perfusão do remifentanilo deverão ser rápidas e semelhantes às observadas em adultos jovens saudáveis. A farmacocinética do metabolito ácido carboxílico em doentes pediátricos entre os 2 e 17 anos de idade é semelhante à observada em adultos após correção das diferenças de peso corporal.

Idosos

A depuração do remifentanilo é ligeiramente reduzida em doentes idosos (>65 anos) quando comparada a doentes jovens. A atividade farmacodinâmica do remifentanilo aumenta com a idade. Doentes idosos têm uma CE50 de remifentanilo para a formação de ondas delta no eletroencefalograma (EEG) que é 50% mais baixa que em doentes jovens; portanto, a dose inicial de remifentanilo deve ser reduzida em 50% em doentes idosos e depois cuidadosamente titulada de acordo com as necessidades de cada doente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O remifentanilo, tal como outros análogos do fentanilo, produz aumentos na duração do potencial de ação (DPA) nas fibras Purkinje isoladas do cão. Não se observaram efeitos à concentração de 0,1 µmol (38ng/ml). Observaram-se efeitos à concentração de 1 µmol (377 ng/ml), que foram estatisticamente significativos numa concentração de 10 µmol (3770 ng/ml). Estas concentrações são, respetivamente, 12 e 119 vezes mais elevadas que a concentração livre (ou 3 e 36 vezes, respetivamente, a concentração máxima no sangue total), após a dose terapêutica máxima recomendada.

Toxicidade aguda

Os sinais esperados da intoxicação por µ-opioides foram observados no ratinho, rato e cão, não ventilados, após administração de altas doses de remifentanilo por injeção intravenosa única em bólus. Nestes estudos, a espécie mais sensível, o rato macho, sobreviveu após administração de 5 mg/kg. As microhemorragias cerebrais induzidas por hipóxia observadas no cão foram reversíveis dentro de 14 dias após administração.

Toxicidade por administração reiterada

Doses em bólus de remifentanilo administradas a ratos e cães não ventilados, causaram depressão respiratória em todos os grupos de doses, e microhemorragias cerebrais reversíveis nos cães. Estudos subsequentes mostraram que as microhemorragias resultaram da hipóxia e não especificamente do remifentanilo. Não se observaram microhemorragias cerebrais nos estudos de perfusão em ratos e cães não ventilados, porque estes estudos foram realizados com doses não causadoras de depressão respiratória grave.

Deverá ser extrapolado dos estudos pré-clínicos que a depressão respiratória e sequelas associadas são as causas mais prováveis de potenciais acontecimentos adversos graves no ser humano.

A administração intratecal da formulação de glicina sem remifentanilo a cães, causou agitação, dor e insuficiência dos membros posteriores e descoordenação. Estes efeitos consideram-se como secundários da glicina, como excipiente. Devido à melhor capacidade tampão do sangue, à mais rápida diluição e à baixa concentração de glicina na formulação de Ultiva, estes resultados não têm relevância clínica para a administração intravenosa de Ultiva.

Toxicidade de reprodução

Remifentanilo reduziu a fertilidade em ratos machos após injeção diária durante pelo menos 70 dias. Não se demonstrou ausência de dose/efeito. A fertilidade não foi afetada nos ratos fêmeas. Não se observaram efeitos teratogénicos no rato ou no coelho. A administração do remifentanilo ao rato durante a fase final da gestação e amamentação

não afetou significativamente a sobrevivência, desenvolvimento ou função reprodutora da geração F1.

Genotoxicidade

Remifentanilo não revelou resultados positivos numa série de testes genotóxicos in vitro e in vivo, exceto no ensaio do linfoma do ratinho in vitro, em que se observou efeito positivo com ativação metabólica. Uma vez que não se confirmaram os resultados do linfoma do ratinho em testes adicionais in vitro e in vivo, não se considera que a administração do remifentanilo constitua risco genotóxico para os doentes.

Carcinogenicidade

Não se realizaram estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicina

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (poderá ser utilizado para ajuste do pH se necessário).

6.2 Incompatibilidades

Ultiva deve ser reconstituído e diluído apenas com as soluções de perfusão recomendadas (ver secção 6.6.).

Não deve ser reconstituído, diluído ou misturado com Lactato de Ringer Solução injetável ou Lactato de Ringer e Glucose a 5% Solução injetável.

Ultiva não deve ser misturado com propofol no mesmo saco para perfusão antes da administração.

Não se recomenda a administração de Ultiva através do mesmo cateter intravenoso com sangue, soro ou plasma, uma vez que as esterases não específicas dos produtos sanguíneos podem causar hidrólise do remifentanilo no seu metabolito inativo.

Ultiva não deve ser misturado com outros fármacos antes da administração.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis

Ultiva 1 mg – 18 meses;

Ultiva 2 mg – 2 anos;
Ultiva 5 mg – 3 anos.

Solução reconstituída:

A estabilidade química e física da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Se a solução não for utilizada de imediato, o tempo e condições de armazenamento são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, exceto se a reconstituição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Solução diluída:

Todas as soluções diluídas de Ultiva solução injetável/perfusão devem ser utilizadas imediatamente. Qualquer solução diluída que não for utilizada deve ser rejeitada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ultiva Injetável para administração intravenosa é acondicionado em frasco para injetáveis de vidro transparente, Tipo I, em conformidade com a Farmacopeia Europeia, com tampa de borracha de bromobutil e selo de alumínio, e está disponível nas seguintes apresentações:

- 1 mg de remifentanilo, pó liofilizado, em frasco para injetáveis de 3 ml em embalagem de 5;
- 2 mg de remifentanilo, pó liofilizado, em frasco para injetáveis de 5 ml em embalagem de 5;
- 5 mg de remifentanilo, pó liofilizado, em frasco para injetáveis de 10 ml, em embalagem de 5.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ultiva deve ser preparado para utilização intravenosa adicionando, conforme apropriado 1, 2 ou 5 ml de solvente, resultando uma solução reconstituída com uma concentração de 1 mg/ml de remifentanilo, de aspeto incolor e límpido e praticamente sem partículas em suspensão.

Após reconstituição, a inspeção visual do produto é necessária para confirmar a inexistência de partículas materiais, descoloração ou danificação do recipiente. Rejeitar qualquer solução em que se verifiquem quaisquer destas alterações. A solução reconstituída é de utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Após reconstituição, Ultiva não deve ser administrado por perfusão controlada manualmente, sem ser diluído até concentrações de 20 a 250 micrograma/ml (a diluição recomendada para adultos é de 50 micrograma/ml e 20-25 micrograma/ml para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano).

Ultiva não deve ser administrado por TCI sem diluição adicional (a diluição recomendada para TCI é de 20 a 50 micrograma/ml).

A diluição depende da capacidade técnica do dispositivo de perfusão e dos requisitos previstos para o doente.

Deve ser utilizado um dos seguintes fluidos para administração intravenosa:

Água para preparações injetáveis
Glucose a 5% Solução injetável
Glucose a 5% e Cloreto de Sódio a 0,9% Solução injetável
Cloreto de Sódio a 0,9% Solução injetável
Cloreto de Sódio a 0,45% Solução injetável

Após a diluição, a inspeção visual do produto é necessária para assegurar o aspeto incolor, límpido e praticamente sem partículas em suspensão da solução e se o recipiente se encontra danificado. Rejeitar qualquer solução em que se verifique alguma destas alterações.

Ultiva demonstrou ser compatível com os seguintes fluidos para administração intravenosa quando administrado num cateter intravenoso corrente de:

Lactato de Ringer Solução injetável
Lactato de Ringer e Glucose a 5% Solução injetável.

Ultiva demonstrou ser compatível com propofol quando administrado num cateter intravenoso corrente.

As tabelas 6 a 11 indicam a velocidade de perfusão de Ultiva para perfusão controlada manualmente:

Tabela 6. Velocidades de Perfusion de Ultiva (ml/kg/h)

Velocidade de cedência do fármaco	Velocidade de perfusão (ml/kg/h) para soluções com as seguintes concentrações
-----------------------------------	---

(micrograma/kg/min)	20 micrograma/ ml 1 mg/50 ml	25 micrograma/ ml 1 mg/40ml	50 micrograma/ ml 1 mg/20ml	250 micrograma/ml 10 mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Não recomendado
0,025	0,075	0,06	0,03	Não recomendado
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabela 7. Velocidade de Perfusão de Ultiva (ml/h) para uma solução a 20 micrograma/ml

Velocidade de perfusão (micrograma/kg/ min)	Peso do doente (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

Tabela 8. Velocidades de Perfusão de Ultiva (ml/h) para uma solução a 25 microgramas/ml

Velocidade de perfusão (micrograma/kg/min)	Peso do doente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabela 9. Velocidades de perfusão de Ultiva (ml/h) para uma solução a 50 microgramas/ml

Velocidade de perfusão (micrograma/kg/min)	Peso do doente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100

0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabela 10. Velocidades de perfusão de Ultiva (ml/h) para uma solução a 250 micrograma/ml

Velocidade de perfusão (micrograma/kg/min)	Peso do doente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

A Tabela 11 apresenta as concentrações plasmáticas equivalentes de remifentanilo por aproximação aos vários valores das taxas estabilizadas de perfusão controlada manualmente quando se utiliza uma TCI.

Tabela 11. Concentrações plasmáticas de remifentanilo estimadas (ng/ml), utilizando o modelo farmacocinético Minto (1997) num doente do sexo masculino com 70 kg, 170 cm, 40 anos de idade, para vários valores de taxas (micrograma/kg/min) estabilizadas de perfusão controlada manualmente.

Velocidade de perfusão Ultiva (micrograma/kg/min)	Concentração plasmática de remifentanilo (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. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2500189 - Ultiva 1 mg, embalagem de 5 frascos para injetáveis.

Nº de registo: 2500288 - Ultiva 2 mg, embalagem de 5 frascos para injetáveis.

Nº de registo: 2500387 - Ultiva 5 mg, embalagem de 5 frascos para injetáveis.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 1997

Data da última renovação: 30 agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO