

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ultiva 1 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση.

Ultiva 2 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση.

Ultiva 5 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ULTIVA 1 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg remifentanil βάση. (ως hydrochloride).

ULTIVA 2 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg remifentanil βάση. (ως hydrochloride).

ULTIVA 5 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg remifentanil βάση. (ως hydrochloride).

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 1 mg/ml, εάν παρασκευαστεί όπως προτείνεται (βλέπε παράγραφο 6.6).

Έκδοχα

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση.

Στείρα, μη πυρετογόνος, χωρίς συντηρητικά, λευκή έως υπόλευκη, λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ultiva ενδείκνυται ως αναλγητικός παράγοντας για χρήση κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και/ή της διατήρησης της γενικής αναισθησίας.

Το Ultiva ενδείκνυται για την παροχή αναλγησίας σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα εξειδικευμένα και εκπαιδευμένα στη χρήση αναισθητικών φαρμάκων και την αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής αναζωογόνησης. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τη διασωλήνωση και τη διατήρηση της ικανότητας των αεροφόρων οδών και τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση του Ultiva πρέπει να γίνεται με διαβαθμισμένη συσκευή έγχυσης σε ένα ταχείας ροής ενδοφλέβιο καθετήρα ή με ειδική συσκευή έγχυσης. Ο καθετήρας έγχυσης πρέπει να συνδέεται απευθείας ή κοντά στο φλεβικό καθετήρα για να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικά νεκρός χώρος (βλέπε παράγραφο 6.6).

Το Ultiva μπορεί επίσης να χορηγηθεί με έγχυση προκαθορισμένου στόχου [(target - controlled infusion (TCI)] με μία εγκεκριμένη συσκευή έγχυσης που ενσωματώνει το φαρμακοκινητικό μοντέλο Minto με συμμεταβλητές για την ηλικία και την καθαρή μάζα σώματος (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Χρειάζεται προσοχή για να αποφευχθεί απόφραξη ή αποσύνδεση των καθετήρων έγχυσης και να καθαρίζονται καλά οι γραμμές ώστε να απομακρύνονται τα υπολείμματα του Ultiva μετά τη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Ultiva χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλέβια και δεν πρέπει να χορηγείται με επισκληρίδια ή ενδορραχιαία ένεση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αραίωση

Το Ultiva μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω μετά την ανασύσταση. Για πληροφορίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση βλέπε παράγραφο 6.6).

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση το Ultiva μπορεί να αραιωθεί σε συγκεντρώσεις 20 έως 250 µg/ml (50 µg/ml είναι η συνιστώμενη αραιώση για ενήλικες και 20 έως 25 µg/ml για παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω).

Για TCI η συνιστώμενη αραιώση του Ultiva είναι 20 έως 50 µg/ml.

Γενική αναισθησία

Η δοσολογία του Ultiva πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς.

Ενήλικες

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Ο πίνακας 1 συνοψίζει την αρχική δόση ένεσης, το ρυθμό έγχυσης και το δοσολογικό σχήμα.

Πίνακας 1: Δοσολογικές οδηγίες για ενήλικες

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ (µg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΣΤΑΓΔΗΝ ΕΓΧΥΣΗ (µg/kg/min)	
		Αρχική δόση	Σχήμα
Εισαγωγή της αναισθησίας	1 Χορηγείται για διάστημα όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων	0,5-1	-

Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς των οποίων υποστηρίζεται η αναπνοή.			
Υποξειδίο Αζώτου (66%)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
Ισοφλουράνιο (Αρχική δόση 0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
Προποφόλη (Αρχική δόση 100μg/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

Όταν το Ultiva χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να χορηγείται σε χρόνο ίσο ή μεγαλύτερο των 30 δευτερολέπτων.

Με τις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις, το remifentanil μειώνει σημαντικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για τη διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται στις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις ώστε να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε παρούσα παράγραφο - Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον Πίνακα 1 με remifentanil.

Εισαγωγή αναισθησίας: Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται με την συνιστώμενη δόση ενός υπνωτικού παράγοντα, όπως προποφόλη, θειοπεντάλη, ή ισοφλουράνιο για την εισαγωγή αναισθησίας. Το Ultiva είναι δυνατόν να χορηγηθεί με έγχυση σε δόση 0.5-1μg/kg/min με ή χωρίς αρχική βραδεία ενδοφλέβια ένεση 1 μg/kg χορηγουμένου για διάστημα όχι μικρότερο από 30 δευτερόλεπτα. Αν η ενδοτραχειακή διασωλήνωση γίνει μετά χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 8-10 λεπτά μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης Ultiva, τότε η εφ'άπαξ (bolus) ένεση δεν είναι απαραίτητη.

Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς με υποστηριζόμενη αναπνοή: Μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva πρέπει να μειώνεται, σύμφωνα με την τεχνική της αναισθησίας, όπως ενδείκνυται στον Πίνακα 1. Λόγω της ταχείας έναρξης και μικρής διάρκειας δράσης του Ultiva, το σχήμα χορήγησης κατά την διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω με ποσοστά αύξησης 25% - 100% ή προς τα κάτω με ποσοστά μείωσης 25% - 50%, κάθε 2-5 λεπτά ώστε να φθάσει την επιθυμητή στάθμη ανταπόκρισης του μ-οπιοειδούς. Για ανταπόκριση σε ελαφρά αναισθησία, είναι δυνατόν να χορηγηθούν συμπληρωματικά βραδέως εφ'άπαξ (bolus) ενέσεις κάθε 2-5 λεπτά.

Ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό (π.χ αναισθησία με λαρυγγική μάσκα): Σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό είναι δυνατό να συμβεί αναπνευστική καταστολή. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να προσαρμοστεί η δόση στις ανάγκες του ασθενή και πιθανό να απαιτηθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο συνιστώμενος ρυθμός έναρξης συμπληρωματικής αναλγησίας σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή είναι 0.04 μg/kg/min με ρύθμιση για να επιτευχθεί αποτέλεσμα. Έχει μελετηθεί διακύμανση του ρυθμού έγχυσης από 0.025 έως 0.1 μg/kg/min

Εφ'άπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus) δεν συνιστάται σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή.

Το Ultiva δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αναλγητικό σε διαδικασίες όπου οι ασθενείς διατηρούν τις αισθήσεις τους ή δεν λαμβάνουν κάποια υποστήριξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Το remifentanil μειώνει την ποσότητα ή τις δόσεις των εισπνεόμενων αναισθητικών υπνωτικών και βενζοδιαζεπινών που απαιτούνται για την αναισθησία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι δόσεις των παρακάτω φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία: ισοφλουράνιο, θειοπεντόνη, προποφόλη και τεμαζεπάμη έχουν μειωθεί μέχρι και 75% όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το remifentanil.

Οδηγίες για διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Λόγω της πολύ γρήγορης παρέλευσης του Ultiva, 5-10 λεπτά μετά από τη διακοπή χορήγησης δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις και αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Ultiva. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε το μακρύτερης δράσης αναλγητικό να φθάσει το μέγιστο του αποτελέσματος. Η επιλογή του αναλγητικού θα πρέπει να είναι κατάλληλη ως προς το είδος της χειρουργικής επέμβασης του ασθενούς και το επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας.

Στην περίπτωση που πριν το τέλος της επέμβασης δεν έχει εγκατασταθεί μακρότερης δράσης αναλγησία το Ultiva μπορεί να χρειασθεί να συνεχιστεί κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μέχρις ότου η μακράς διάρκειας αναλγησία φθάσει στο μέγιστο της δράσης της.

Οδηγίες για την χορήγηση σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δίδονται στην παρούσα παράγραφο Χρήση σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva πρέπει αρχικά να μειώνεται στο 0,1 μg/kg/min. Ακολούθως, μπορεί ν' αυξάνεται ή να μειώνεται όχι περισσότερο από 0,025 μg/kg/min κάθε πέντε λεπτά, για να εξισορροπείται το επίπεδο της αναλγησίας και του αναπνευστικού ρυθμού του ασθενή. Το Ultiva πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει πλήρως εξοπλισμένο χειρουργείο για την παρακολούθηση και υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας, κάτω από την επίβλεψη ατόμων ειδικά εκπαιδευμένων στη διαπίστωση και αντιμετώπιση των αναπνευστικών αντιδράσεων των ισχυρών οπιοειδών.

Η χρήση ενδοφλέβιας (bolus) ένεσης Ultiva για θεραπεία του πόνου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν αυτόματη αναπνοή.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ασθενείς: Η χορήγηση Ultiva με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα 1 στη παρούσα παράγραφο Γενική αναισθησία.). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για την εισαγωγή στην αναισθησία και χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν γενικά να επιτευχθεί με συγκεντρώσεις στόχο του remifentanil στο αίμα που κυμαίνονται από 3 έως 8 ng/ml. Η χορήγηση του Ultiva πρέπει να ρυθμισθεί ανάλογα με την απόκριση κάθε ασθενή. Για ιδιαίτερα απαιτητικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούνται συγκεντρώσεις στόχος στο αίμα μέχρι 15 ng/ml.

Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το remifentanil μειώνει σημαντικά το ποσό του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα 1 και στη παρούσα παράγραφο Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε παράγραφο 6.6 Πίνακα 11.

Επειδή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI σε αναισθησία με αυτόματη αναπνοή δεν συνιστάται.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται, ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στη περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε παρούσα παράγραφο Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση – Οδηγίες για τη διακοπή).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν συνιστάται.

Παιδιά (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

Η συγχορήγηση του Ultiva με έναν ενδοφλέβιο αναισθητικό παράγοντα για εισαγωγή στην αναισθησία δεν έχει μελετηθεί λεπτομερώς και επομένως δεν συνιστάται.

Η χορήγηση Ultiva με TCI δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς και επομένως η χορήγηση του Ultiva με TCI δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ακόλουθες δόσεις Ultiva προτείνονται για την διατήρηση αναισθησίας.

Πίνακας 2: Δοσολογικές οδηγίες για παιδιά (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

*ΑΛΛΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (µg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ (µg/kg/min)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Αλοθάνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 έως 1.3
Σεβοφλουράνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 έως 0.9
Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 έως 0.9

*συγχορήγηση με πρωτοξειδίου του αζώτου/οξυγόνου σε αναλογία 2:1

Προκειμένου για εφ' άπαξ ένεση το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων. Η χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να αρχίζει πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης εφόσον δεν έχει προηγηθεί δόση εφόδου. Για αποκλειστική χορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου (70%) με Ultiva ο τυπικός ρυθμός διατήρησης πρέπει να είναι μεταξύ 0.4-3 µg/kg/min και παρότι δεν έχει μελετηθεί ειδικά, στοιχεία από ενήλικες υποδεικνύουν ότι η κατάλληλη αρχική δόση είναι 0.4 µg/kg/min. Τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση οφείλει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βάθος της αναισθησίας που απαιτείται για την συγκεκριμένη επέμβαση.

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου

που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο, το αλοθάνιο και το σεβοφλουράνιο θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε παρούσα παράγραφο Ενήλικες – Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Ultiva: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του. Για εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν από τη διακοπή του Ultiva. Πρέπει να παρέχεται επαρκές χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη δράση του μακρύτερης διάρκειας δράσης αναλγητικού. Η επιλογή του(ων) παράγοντος(ων), της δόσης και του χρόνου της χορήγησης θα πρέπει να γίνει εκ των προτέρων και ανά ασθενή, ώστε να είναι κατάλληλα για τη χειρουργική επέμβαση που θα υποβληθεί η ασθενής και για το αναμενόμενο επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεογνά / βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες του remifentanil σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους, βλέπε παράγραφο 5.1). Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του remifentanil σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους) είναι συγκρίσιμα με εκείνα των ενηλίκων μετά τη διόρθωση ως προς τις διαφορές στο σωματικό βάρος (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα η χορήγηση του Ultiva δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση για ολική ενδοφλέβια αναισθησία (TIVA): Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες με remifentanil για TIVA σε βρέφη (βλέπε παράγραφο 5.1). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα ώστε να γίνουν συστάσεις δοσολογίας.

Αναισθησία για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Πίνακας 3: Δοσολογικές οδηγίες για αναισθησία καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Διασωλήνωση	Δεν συνιστάται	1	-
Διατήρηση αναισθησίας			
³⁵ / ₁₇ Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0.4 MAC)	0.5 έως 1	1	0.003 έως 4
³⁵ / ₁₇ Προποφόλη (αρχική δόση 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0.5 έως 1	1	0.01 έως 4.3
Παράταση μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση.	Δεν συνιστάται	1	0 έως 1

Φάση εισαγωγής αναισθησίας: Μετά την χορήγηση του υπνωτικού και την επίτευξη απώλειας συνείδησης, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης του Ultiva θα πρέπει να είναι 1 µg/kg/min. Δεν συνιστάται η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων Ultiva για την εισαγωγή στην αναισθησία στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση δεν θα πρέπει να επιχειρείται πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης.

Φάση διατήρησης αναισθησίας: Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του συγκεκριμένου ασθενούς. Ενδέχεται να απαιτούνται συμπληρωματικά εφ' άπαξ δόσεις (bolus) χορηγούμενες βραδέως. Σε καρδιοπαθείς υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ελαττωμένη λειτουργικότητα των κοιλιών ή όσοι υπόκεινται σε εγχείρηση βαλβίδος, η μέγιστη εφ' άπαξ δόση θα πρέπει να περιορίζεται σε 0.5 µg/kg. Οι ίδιες δοσολογικές συστάσεις ισχύουν και για την υποθερμική καρδιοπνευμονική παράκαμψη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε παρούσα παράγραφο Ενήλικες – Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Οδηγίες για την μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών

Παράταση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση: Είναι σκόπιμο η έγχυση του Ultiva να διατηρείται στον τελικό διεγχειρητικό ρυθμό κατά την διάρκεια της μεταφοράς των ασθενών στον χώρο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Με την άφιξη των ασθενών σε αυτό το χώρο, το επίπεδο αναλγησίας και καταστολής του ασθενή πρέπει να ελέγχεται στενά και ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva να τροποποιηθεί ώστε να ικανοποιεί τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του κάθε ασθενή (βλέπε παρούσα παράγραφο Χρήση σε μονάδα εντατικής θεραπείας για περισσότερες πληροφορίες στην αντιμετώπιση ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Ultiva:

Λόγω της πολύ γρήγορης λήξης της δράσης του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή. Πριν τη διακοπή του Ultiva θα πρέπει να χορηγείται προληπτικά αναλγησία και καταστολή στους ασθενείς, αρκετό χρόνο πριν, ώστε να επιτευχθούν οι θεραπευτικές δράσεις αυτών των παραγόντων. Συνιστάται επομένως η επιλογή του φαρμάκου, η δόση και ο χρόνος χορήγησης να γίνεται πριν από την αποσύνδεση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα.

Οδηγίες για την διακοπή της χορήγησης: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής της δράσης του Ultiva έχουν αναφερθεί υπέρταση, ρίγος και άλγη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς αμέσως μετά τη διακοπή του Ultiva (βλέπε παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών πρέπει να χορηγηθεί ικανοποιητική εναλλακτική αναλγησία, (όπως περιγράφεται ανωτέρω), πριν τη διακοπή έγχυσης του Ultiva. Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειώνεται κατά 25% ανά διαστήματα τουλάχιστον 10 λεπτών μέχρι να διακοπεί.

Κατά την διάρκεια της αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva δεν πρέπει να αυξάνεται. Αντίθετα, πρέπει να μειώνεται σταδιακά με συμπληρωματικές δόσεις άλλων αναλγητικών. Αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως υπόταση και ταχυκαρδία, να αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα, ανάλογα με τις ενδείξεις.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το όφελος από την εξασφάλιση ικανοποιητικής μετεγχειρητικής αναλγησίας πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής με αυτούς τους παράγοντες.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας: Η χορήγηση Ultiva με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα 3). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για καρδιοχειρουργική επέμβαση γενικά επιτυγχάνεται στα υψηλότερα όρια των συγκεντρώσεων στόχου του remifentanil στο αίμα που χρησιμοποιούνται στις γενικές χειρουργικές επεμβάσεις. Σε κλινικές μελέτες, μετά την ρύθμιση της χορήγησης του remifentanil ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενή, έχουν χρησιμοποιηθεί συγκεντρώσεις στο αίμα υψηλές μέχρι 20 ng/ml. Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το remifentanil μειώνει σημαντικά το ποσό του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα 3 και στη παρούσα παράγραφο Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε παράγραφο 6.6 Πίνακα 11.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στη περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η μετεγχειρητική αναλγησία πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε παρούσα παράγραφο Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση - Οδηγίες για τη διακοπή).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν συνιστάται.

Χρήση στα πλαίσια εντατικής θεραπείας

Ενήλικες

Το Ultiva μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξασφάλιση αναλγησίας σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Κατασταλτικοί παράγοντες πρέπει να προστίθενται όπου χρειάζεται.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ultiva σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας, έχει τεκμηριωθεί από καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για διάρκεια έως τρεις ημέρες. (βλέπε παρούσα παράγραφο Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε μονάδα εντατικής θεραπείας και παράγραφο 5.2). Επομένως η χρήση του Ultiva δεν ενδείκνυται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης των 3 ημερών.

Η χρήση Ultiva με TCI δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας και επομένως η χορήγηση του Ultiva με TCI δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς

Σε ενήλικες συνιστάται το Ultiva να αρχίζει με ρυθμό έγχυσης 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) έως 0.15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Στην συνέχεια, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, κατά 0.025 µg/kg/min (1.5 µg/kg/h) κάθε φορά, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αναλγησίας. Κάθε αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται μετά παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την προηγούμενη. Ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva να τροποποιείται ανάλογα. Εάν ο ρυθμός έγχυσης φθάσει τα 0.2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) και χρειάζεται καταστολή, συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση του κατάλληλου κατασταλτικού (βλέπε παρακάτω). Η δόση του κατασταλτικού θα πρέπει να προσαρμόζεται με γνώμονα το επιθυμητό επίπεδο της καταστολής. Εάν είναι επιθυμητή πληρέστερη αναλγησία, η δόση του Ultiva μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, με κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης κατά 0.025 µg/kg/min (1.5 µg/kg/h) κάθε φορά.

Ο πίνακας 4 συνοψίζει τον αρχικό ρυθμό έγχυσης και το τυπικό δοσολογικό εύρος για παροχή αναλγησίας:

Πίνακας 4: Δοσολογικές οδηγίες του Ultiva στα πλαίσια εντατικής θεραπείας

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ µg/kg/min (µg/kg/h)	
Αρχικός ρυθμός	Εύρος
0.1(6) έως 0.15 (9)	0.006 (0.38) έως 0.74 (44.6)

Η εφάπαξ χορήγηση (bolus) του Ultiva στα πλαίσια της εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται.

Η χρήση του Ultiva περιορίζει τις δοσολογικές απαιτήσεις των άλλων κατασταλτικών παραγόντων, οι οποίοι χορηγούνται ταυτόχρονα. Εάν κριθεί αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, οι τυπικές αρχικές δόσεις αναφέρονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Συνιστώμενη αρχική δόση κατασταλτικών παραγόντων, εάν απαιτούνται:

Φάρμακο	Εφάπαξ (mg/kg)	Έγχυση (mg/kg/h)
Προποφόλη	Έως 0.5	0.5
Μιδαζολάμη	Έως 0.03	0.03

Προκειμένου να είναι δυνατή η προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε παράγοντα χωριστά, τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται στο ίδιο διάλυμα.

Πρόσθετη αναλγησία σε διασωληνωμένους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ιατρικές πράξεις που προκαλούν διέγερση:

Η αύξηση του ρυθμού έγχυσης του Ultiva ενδέχεται να είναι αναγκαία, ώστε να εξασφαλισθεί πληρέστερη αναλγητική κάλυψη των διασωληνωμένων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε ενοχλητικές και/ή επώδυνες ιατρικές πράξεις, όπως ενδοτραχειακή αναρρόφηση, επίδεση τραυμάτων ή φυσικοθεραπεία. Είναι σκόπιμο ο ρυθμός έγχυσης να διατηρείται σε επίπεδο όχι μικρότερο από 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), επί 5 λεπτά τουλάχιστον πριν από την έναρξη της παρέμβασης. Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με αύξηση κατά 25% έως 50% ανά 2 έως 5 λεπτά, με βάση την πρόβλεψη ή την διαπίστωση της ανάγκης για πληρέστερη αναλγησία. Ο μέσος ρυθμός έγχυσης για την εξασφάλιση

πληρέστερης αναλγησίας κατά την διάρκεια ενοχλητικών παρεμβάσεων κυμαίνεται από 0.25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) έως 0.74 µg/kg/min (45 µg/kg/h).

Εγκατάσταση άλλης αναλγητικής αγωγής πριν από την διακοπή του Ultiva:

Λόγω της ταχύτατης έναρξης δράσης του Ultiva, δεν υπάρχει υπολειμματική δράση οπιοειδούς 5 έως 10 λεπτά μετά την διακοπή, ανεξάρτητα από την διάρκεια της έγχυσης που προηγήθηκε. Μετά από χορήγηση του Ultiva η πιθανότητα ανοχής και υπεραλγησίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επομένως πριν από την διακοπή του Ultiva, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά, για την πρόληψη υπεραλγησίας και συναφών αιμοδυναμικών μεταβολών. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται επί αρκετό χρονικό διάστημα ώστε να καταστεί εμφανής η θεραπευτική δράση των φαρμάκων αυτών. Το εύρος επιλογών για αναλγησία περιλαμβάνει φάρμακα παρατεταμένης δράσης χορηγούμενα από το στόμα, ενδοφλέβια, ή τοπικά αναλγητικά ελεγχόμενα από τις νοσοκόμες ή τον ασθενή. Αυτές οι τεχνικές πρέπει πάντα να προσαρμόζονται στις προσωπικές ανάγκες του ασθενή καθώς μειώνεται η έγχυση του Ultiva. Συνιστάται ο σχεδιασμός της επιλογής των φαρμάκων, της δόσης και των χρόνων χορήγησης να έχει ολοκληρωθεί πριν από την απόφαση διακοπής του Ultiva.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής με την πάροδο του χρόνου, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης µ-οπιοειδών διεγερτών.

Οδηγίες για την αποσωλήνωση και την διακοπή του Ultiva:

Προκειμένου να διασφαλισθεί η ομαλή ανάνηψη από την επίδραση του Ultiva, η μείωση του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει αρχίζει σταδιακά, σε βήματα του 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), έως και μία ώρα πριν από την αποσωλήνωση.

Μετά την αποσωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται, κατά 25% ανά 10 λεπτά και όχι ταχύτερα, έως την πλήρη διακοπή της χορήγησης. Στην φάση απομάκρυνσης από τον αναπνευστήρα, δεν επιτρέπεται αύξηση της δοσολογίας του Ultiva και η δόση θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σε χαμηλότερο επίπεδο, με χρήση άλλων αναλγητικών, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Μετά την διακοπή του Ultiva, η ενδοφλέβια οδός θα πρέπει να αφαιρείται ή να καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό, προκειμένου να αποφευχθεί η περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου από λανθασμένο χειρισμό.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Στις περιπτώσεις αυτές, το όφελος από την εξασφάλιση της αναλγησίας θα πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής.

Παιδιά υπό εντατική θεραπεία:

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την χρήση σε παιδιά.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία υπό εντατική θεραπεία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ακόμη και για όσους υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρ' όλα αυτά ο ρυθμός κάθαρσης του καρβοξυλικού μεταβολίτη είναι ελαττωμένος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Γενική Αναισθησία: Η αρχική δόση έναρξης του remifentanil όταν χορηγείται σε ασθενείς άνω των 65 ετών, θα πρέπει να είναι η μισή της συνιστώμενης δόσης των ενηλίκων και στη συνέχεια θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία λόγω των φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Η ρύθμιση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σε όλες τις φάσεις της αναισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής, της διατήρησης και της άμεσης μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των ηλικιωμένων ασθενών στο Ultiva, όταν χορηγείται Ultiva με TCI σε αυτούς τους πληθυσμούς, η αρχική συγκέντρωση πρέπει να είναι 1.5 έως 4 ng/ml με ακόλουθη ρύθμιση ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παρούσα παράγραφο Καρδιοαναισθησιολογία)

Μονάδες Εντατικής Θεραπείας: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δόσης (βλέπε παρούσα παράγραφο Μονάδες Εντατικής Θεραπείας).

Παχύσαρκοι ασθενείς

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση σε παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται η μείωση της δοσολογίας του Ultiva σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος δεδομένου ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του remifentanil συσχετίζεται καλύτερα με το ιδανικό βάρος σώματος παρά με το πραγματικό.

Με τον υπολογισμό του καθαρού βάρους σώματος (LBM) που χρησιμοποιείται στο μοντέλο Minto, το LBM είναι πιθανό να υπολείπεται σε γυναίκες ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 35 kg/m² και σε άρρενες ασθενείς με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 40 kg/m². Η χορήγηση του Ultiva με TCI πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με την απόκριση του κάθε ασθενούς για να αποφεύγεται η υποδοσολογία σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική ανεπάρκεια

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Από μελέτες που έχουν γίνει σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία δεν αιτιολογούνται ειδικές οδηγίες δοσολογίας. Εν τούτοις, ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές επιδράσεις του remifentanil στο αναπνευστικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση του remifentanil θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Νευροχειρουργική

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις έχει δείξει ότι δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες δοσολογίας.

ASA III/IV ασθενείς:

Γενική Αναισθησία: Επειδή αναμένεται οι επιδράσεις των οπιοειδών να είναι πιο εμφανείς σε ασθενείς ASA III/IV, χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση του Ultiva σε αυτήν την ομάδα. Συνιστάται μείωση της αρχικής δοσολογίας και ρύθμιση στη συνέχεια ώστε να υπάρχει αποτελεσματικότητα.

Για TCI, πρέπει να χρησιμοποιείται χαμηλότερος αρχικός στόχος 1.5 έως 4 ng/ml σε ASA III ή IV ασθενείς και ακολούθως να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παρούσα παράγραφο Καρδιοαναισθησιολογία).

4.3. Αντενδείξεις

Δεδομένου ότι στη σύνθεση του προϊόντος περιέχεται γλυκίνη, το Ultiva αντενδείκνυται για επισκληρίδια και ενδορραχιαία χρήση (βλέπε Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια).

Το Ultiva αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο ανάλογο της φαιντανύλης, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Το Ultiva αντενδείκνυται να χρησιμοποιείται μόνο του για την πρόκληση αναισθησίας.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα ειδικά εκπαιδευμένα στη χρήση των αναισθητικών και στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αποκατάστασης στο φυσιολογικό της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει την εγκατάσταση και την διατήρηση της βατότητας των αεροφόρων οδών. Η χορήγηση του Ultiva σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης από 3 ημέρες.

Ταχεία λήξη δράσης/μετάβαση σε άλλα αναλγητικά

Λόγω της ταχύτατης αποδρομής της δράσης του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του Ultiva. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Ultiva. Η πιθανότητα ανοχής, υπεραλγησίας και σχετικών αιμοδυναμικών μεταβολών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πριν από τη διακοπή του Ultiva οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά φάρμακα. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με ένα μακράς δράσης αναλγητικό. Η επιλογή του αναλγητικού, της δόσης και του χρόνου χορήγησης θα πρέπει να προγραμματίζεται και να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, το είδος της επέμβασης και το επίπεδο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Όταν άλλα οπιοειδή χορηγούνται στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή μετεγχειρητικής αναλγησίας, πρέπει πάντα να αξιολογείται το όφελος από την εξασφάλιση της έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής με αυτούς τους παράγοντες.

Διακοπή της θεραπείας

Σπανίως έχουν αναφερθεί συμπτώματα μετά την απότομη διακοπή του remifentanil περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η

επαναχορήγηση και η σταδιακή μείωση της έγχυσης είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση του Ultiva σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών.

Μυϊκή δυσκαμψία - πρόληψη και αντιμετώπιση

Με τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να εμφανισθεί μυϊκή δυσκαμψία. Όπως και με άλλα οπιοειδή η συχνότητα της μυϊκής δυσκαμψίας σχετίζεται με τη δοσολογία και το ρυθμό χορήγησης. Επομένως, θα πρέπει να χορηγείται βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε χρόνο όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων.

Μυϊκή δυσκαμψία που προκαλείται από το remifentanil θα πρέπει να θεραπεύεται στο πλαίσιο της κλινικής κατάστασης του ασθενή με κατάλληλα υποστηρικτικά μέσα. Αν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας προκύψει υπερβολική μυϊκή δυσκαμψία, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών και / ή επιπροσθέτων υπνωτικών φαρμάκων. Μυϊκή δυσκαμψία που διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια χρήσης του remifentanil σαν αναλγητικό, αντιμετωπίζεται με τη διακοπή ή τη μείωση του ρυθμού της χορήγησης του remifentanil. Λύση της μυϊκής δυσκαμψίας μετά τη διακοπή έγχυσης remifentanil επέρχεται σε λίγα λεπτά της ώρας. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ένας ανταγωνιστής των οπιοειδών, αυτό όμως δυνατόν να αντιστρέψει ή να μειώσει την αναλγητική δράση του remifentanil.

Αναπνευστική καταστολή - πρόληψη και αντιμετώπιση

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή, η έντονη αναλγησία συνοδεύεται από έκδηλη αναπνευστική καταστολή. Επομένως το remifentanil θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους όπου υπάρχει δυνατότητα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής. Χρειάζεται ειδική φροντίδα για τους ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του ρυθμού έγχυσης κατά 50% ή της προσωρινής διακοπής της έγχυσης. Σε αντίθεση με άλλα ανάλογα της φαιντανύλης, το remifentanil δεν έχει δείξει να προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια αναπνευστικής καταστολής ακόμη και μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Εν τούτοις, δεδομένου ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν τη μετεγχειρητική ανάνηψη, είναι σημαντικό να επιβεβαιώνεται ότι έχει επιτευχθεί η πλήρης αποκατάσταση και αυτόματη αναπνοή του ασθενούς πριν αποχωρήσει από το χώρο ανάρρωσης.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία οι οποίες σπάνια μπορεί να οδηγήσουν σε ασυστολία/καρδιακή ανακοπή (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8) είναι δυνατόν να μειωθεί ελαττώνοντας το ρυθμό έγχυσης του Ultiva ή τη δόση των αναισθητικών που χορηγούνται ταυτόχρονα ή χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικούς ή αντιχολινεργικούς παράγοντες ανάλογα με τις ανάγκες.

Ασθενείς εξασθενημένοι με ελαττωμένο όγκο αίματος, υποτασικοί και ηλικιωμένοι μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις καρδιαγγειακές επιδράσεις του remifentanil.

Εξ αμελείας χορήγηση

Η ποσότητα του Ultiva που παραμένει στο νεκρό χώρο του καθετήρα, μπορεί να είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού, άπνοια και/ή μυϊκή ακαμψία όταν μέσω αυτού χορηγηθούν ενδοφλέβια υγρά ή άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με

χορήγηση του Ultiva με καθετήρα ταχείας ενδοφλέβιας ροής ή μέσω ειδικού ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος απομακρύνεται όταν διακόπτεται η χορήγηση του Ultiva.

Νεογνά/βρέφη

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση σε νεογνά/βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε παρούσα παραγράφους 4.2 Νεογνά/βρέφη (ηλικίας μικρότερης του 1 έτους) και 5.1).

Κατάχρηση Φαρμάκων

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είναι δυνατόν να προκαλέσει εξάρτηση.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το remifentanil δεν μεταβολίζεται από το ένζυμο χολινεστεράση πλάσματος, επομένως δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είτε χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση είτε με TCI μειώνει τις δόσεις των εισπνεόμενων και των ενδοφλέβιων αναισθητικών και των βενζοδιαζεπινών που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία (βλέπε παράγραφο 4.2). Αν οι δόσεις των συγχχορηγούμενων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ δεν μειωθούν οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα.

Οι καρδιαγγειακές δράσεις του Ultiva (υπόταση και βραδυκαρδία – βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8) μπορεί να επιταθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που καταστέλλουν τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, όπως β₁-αποκλειστές και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

4.6. Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Το Ultiva θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν το remifentanil απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εν τούτοις, δεδομένου ότι τα ανάλογα της φαινανύλης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και ουσίες σχετιζόμενες με το remifentanil βρέθηκαν στο γάλα ποντικών μετά από τη χορήγησή του, οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να ειδοποιούνται να διακόψουν τον θηλασμό για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του remifentanil.

Τοκετός

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση του remifentanil κατά τη διάρκεια του τοκετού και της καισαρικής τομής.

Είναι γνωστό ότι το remifentanil διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και τα ανάλογα φαινανύλης μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή στο νεογνό.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μετά από αναισθησία με remifentanil ο ασθενής δεν πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές. Ο γιατρός θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να επαναληφθούν αυτές οι δραστηριότητες. Συνιστάται όταν ο ασθενής επιστρέφει σπίτι του να συνοδεύεται και να αποφεύγει τα αλκοολούχα ποτά.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πλέον συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το remifentanil είναι άμεσες προεκτάσεις των φαρμακολογικών δράσεων των μ-οπιοειδών διεγερτών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη διακοπή ή τη μείωση του ρυθμού χορήγησης του remifentanil. Οι παρακάτω συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν remifentanil σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερους παράγοντες αναισθησίας.
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική εξάρτηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Μυϊκή δυσκαμψία
Σπάνιες:	Καταστολή (κατά την διάρκεια ανάνηψης από γενική αναισθησία).
Μη γνωστές:	Σπασμοί
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Βραδυκαρδία
Σπάνιες:	Ασυστολία/καρδιακή ανακοπή, των οποίων συνήθως προηγείται βραδυκαρδία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν remifentanil σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες αναισθησίας.
Μη γνωστές:	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Υπόταση
Συχνές:	Μετεγχειρητική υπέρταση
Αναπνευστικές διαταραχές, διαταραχές του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές:	Οξεία αναπνευστική καταστολή, άπνοια

Όχι συχνές:	Υποξία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Ναυτία, έμετος
Όχι συχνές:	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης	
Συχνές:	Μετεγχειρητικά ρίγη
Όχι συχνές:	Μετεγχειρητικά άλγη
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική ανοχή

Διακοπή της θεραπείας

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί συμπτώματα μετά την απότομη διακοπή του remifentanil, περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9. Υπερδοσολογία

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά, η υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με επέκταση των αναμενόμενων φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Δεδομένου ότι το Ultiva έχει πολύ μικρή διάρκεια δράσης, το ενδεχόμενο βλαβερών επιδράσεων λόγω υπερδοσολογίας περιορίζεται στο σύντομο χρονικό διάστημα αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη διακοπή του φαρμάκου είναι ταχεία με επαναφορά στη φυσιολογική κατάσταση εντός δέκα λεπτών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υποψίας υπερδοσολογίας, κάνετε τις ακόλουθες ενέργειες : διακοπή χορήγησης του Ultiva, διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών οδών, εφαρμογή υποστηρικτικής ή ελεγχόμενης αναπνοής με οξυγόνο και ικανοποιητική συντήρηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Αν η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας συνδυάζεται με μυϊκή δυσκαμψία μπορεί να χρειασθεί χορήγηση νευρομυϊκού αποκλειστού για να διευκολύνει την υποστηρικτική ή ελεγχόμενη αναπνευστική λειτουργία. Ενδοφλέβια διαλύματα και αγγειοσυσπαστικά για τη θεραπεία υπότασης και άλλα υποστηρικτικά μέσα είναι δυνατόν να χορηγηθούν.

Ενδοφλέβια χορήγηση ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών όπως η ναλοξόνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί σαν ειδικό αντίδοτο για να ρυθμίσει σοβαρή αναπνευστική καταστολή και μυϊκή δυσκαμψία. Η διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής μετά την υπερδοσολογία με Ultiva είναι απίθανο να υπερβεί τη διάρκεια δράσης του ανταγωνιστή των οπιοειδών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οπιοειδή αναισθητικά, Κωδικός ATC: N01A H06

Το remifentanil είναι ένας εκλεκτικός μ-οπιοειδής διεγέρτης με ταχεία έναρξη και πολύ βραχεία διάρκεια δράσης. Η μ-οπιοειδής δράση του remifentanil ανταγωνίζεται από τους ανταγωνιστές ναρκωτικών, όπως η ναλοξόνη.

Προσδιορισμοί ισταμίνης σε ασθενείς και υγιείς εθελοντές δεν έχουν δείξει άνοδο στις στάθμες της ισταμίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση remifentanil σε δόσεις έως 30μg/kg.

Νεογνά/βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους):

Σε μία τυχαιοποιημένη (αναλογία 2:1, remifentanil:αλοθάνιο), ανοιχτή, παραλλήλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη σε 60 μικρά βρέφη και νεογνά ηλικίας ≤8 εβδομάδων (μέση ηλικία 5,5 εβδομάδες) με φυσική κατάσταση ASA I-II, τα οποία υποβλήθηκαν σε πυλωρομυοτομή, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του remifentanil (χορηγούμενης ως αρχική συνεχής έγχυση 0,4 μg/kg/min με συμπληρωματικές δόσεις ή μεταβολές στο ρυθμό έγχυσης ανάλογα με τις ανάγκες) συγκρίθηκε με του αλοθανίου (χορηγούμενου σε 0,4% με συμπληρωματικές αυξήσεις ανάλογα με τις ανάγκες). Η συντήρηση της αναισθησίας επιτεύχθηκε με επιπρόσθετη χορήγηση 70% νιτρικού οξειδίου (N₂O) συν 30% οξυγόνου. Οι χρόνοι ανάνηψης υπερέιχαν στην ομάδα του remifentanil συγκριτικά με την ομάδα του αλοθανίου (μη στατιστικά σημαντική διαφορά).

Χρήση σε ολική ενδοφλέβια αναισθησία (TIVA) – παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 16 ετών

Η TIVA με remifentanyl στην παιδιατρική χειρουργική συγκρίθηκε με την εισπνεόμενη αναισθησία σε τρεις τυχαίοποιημένες ανοιχτές μελέτες. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Χειρουργική επέμβαση	Ηλικία (y), (N)	Συνθήκη μελέτης (συντήρηση)	Αποσωλήνωση (min) (μέση (SD))
Επεμβάσεις κάτω κοιλίας/ουρολογικές	0,5-16 (120)	TIVA: προποφόλη (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Εισπνεόμενη αναισθησία: σεβοφλουράνιο (1,0 – 1,5 MAC) και remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ΩΡΛ επεμβάσεις	4-11 (50)	TIVA: προποφόλη (3 mg/kg/h) + remifentanyl (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Εισπνεόμενη αναισθησία: μίγμα desflurane (1,3 MAC) και N ₂ O	9,4 (2,9) Μη στατιστικά σημαντική διαφορά
Γενική χειρουργική ή ΩΡΛ επεμβάσεις	2-12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + προποφόλη (100 - 200 µg/kg/min)	Συγκρίσιμοι χρόνοι αποσωλήνωσης (βάσει περιορισμένων δεδομένων)
		Εισπνεόμενη αναισθησία: μίγμα σεβοφλουράνιου (1 – 1,5 MAC) + N ₂ O	

Σε μία μελέτη χειρουργικών επεμβάσεων κάτω κοιλίας/ουρολογικών επεμβάσεων που συνέκρινε remifentanyl/προποφόλη με remifentanyl/σεβοφλουράνιο, υπόταση εμφανίσθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα με remifentanyl/σεβοφλουράνιο, ενώ βραδυκαρδία εμφανίσθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα με remifentanyl/προποφόλη. Σε μία μελέτη ΩΡΛ επεμβάσεων που συνέκρινε remifentanyl/προποφόλη με desflurane/νιτρικό οξείδιο, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη καρδιακή συχνότητα στα άτομα που έλαβαν desflurane/νιτρικό οξείδιο συγκριτικά με remifentanyl/προποφόλη, καθώς και με τις αρχικές τιμές.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων remifentanyl, ο πραγματικός χρόνος υποδιπλασιασμού κυμαίνεται από 3 έως 10 λεπτά. Η μέση κάθαρση του remifentanyl σε νέους υγιείς ενήλικες είναι 40 ml/min/kg, ο κύριος όγκος κατανομής είναι 100 ml/Kg και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 350 ml/Kg. Οι συγκεντρώσεις αίματος σε remifentanyl είναι ανάλογες με τη χορηγούμενη δόση για όλο το δοσολογικό εύρος. Σε κάθε 0.1µg/kg/min αύξηση του ρυθμού έγχυσης, η συγκέντρωση στο αίμα του remifentanyl αυξάνεται κατά 2.5ng/ml. Το remifentanyl δεσμεύεται περίπου 70% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός

Το remifentanyl είναι οπιοειδές που μεταβολίζεται από την εστεράση, δηλαδή είναι ευαίσθητο στο μεταβολισμό από μη εξειδικευμένες εστεράσες του αίματος και των ιστών. Ο μεταβολισμός του remifentanyl έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος που έχει σε σκύλους το 1/4600 της δράσης του remifentanyl. Μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν ότι όλες οι φαρμακολογικές ενέργειες σχετίζονται με την μητρική ουσία. Επομένως, η δραστηριότητα αυτού του μεταβολίτη δεν έχει κανένα κλινικό αποτέλεσμα.

Η ημιπερίοδος ζωής του μεταβολίτη σε υγιείς ενήλικες είναι 2 ώρες. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος αποβολής του 95% του βασικού μεταβολίτη του remifentanil από τους νεφρούς, είναι περίπου 7;έως 10 ώρες. Το remifentanil δεν είναι υπόστρωμα της χολινεστεράσης πλάσματος.

Μεταφορά στον πλακούντα και στο μητρικό γάλα

Μελέτες διαβάσεως του πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι τα έμβρυα εκτίθενται στο remifentanil και / ή στους μεταβολίτες κατά τη διάρκεια της αύξησης και της ανάπτυξης. Σχετικές ουσίες με το remifentanil μεταφέρονται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Σε μία κλινική μελέτη με ανθρώπους, η συγκέντρωση του remifentanil στο εμβρυϊκό αίμα ήταν περίπου το 50% σε σύγκριση με το μητρικό αίμα. Η αρτηριοφλεβική αναλογία της συγκέντρωσης του remifentanil στο έμβρυο ήταν περίπου 30% πράγμα που υποδηλώνει μεταβολισμό του remifentanil στο νεογνό.

Καρδιοαναισθησιολογία

Η κάθαρση του remifentanil μειώνεται κατά περίπου 20% κατά τη διάρκεια υποθερμικής (28²⁸) καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η πτώση της θερμοκρασίας του σώματος μειώνει την κάθαρση κατά 3% ανά βαθμό Κελσίου.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ταχεία ανάνηψη από την καταστολή και αναλγησία με remifentanil δεν επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του remifentanil δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας, ακόμη και μετά από χορήγηση έως και 3 ημέρες στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Ο ρυθμός κάθαρσης του καρβοξυλικού μεταβολίτη είναι ελαττωμένος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι υποβάλλονται σε εντατική θεραπεία, η συγκέντρωση του καρβοξυλικού μεταβολίτη μπορεί να υπερβεί 250 φορές τα επίπεδα του remifentanil σε κατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας σε ορισμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι στους ασθενείς αυτούς η άθροιση του μεταβολίτη δεν συνεπάγεται κλινικώς ουσιώδη δράση μ-οπιοειδών. Αυτό ισχύει ακόμη και με έγχυση remifentanil για διάστημα έως και 3 ημερών. Υπάρχουν ανεπαρκή διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και το φαρμακοκινητικό προφίλ των μεταβολιτών μετά από εγχύσεις Ultiva διάρκειας μεγαλύτερης των 3 ημερών.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για απομάκρυνση του remifentanil στην μονάδα τεχνητού νεφρού.

Κατά την διάρκεια της αιμοδιάλυσης, ο καρβοξυλικός μεταβολίτης απομακρύνεται τουλάχιστον κατά 30%.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική του remifentanil δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίοι αναμένουν μεταμόσχευση ήπατος ή κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης του ήπατος. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να είναι ελαφρά περισσότερο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές επιδράσεις του remifentanil στο αναπνευστικό σύστημα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά και η δοσολογία του remifentanil πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες.

Παιδιά

Η μέση κάθαρση και ο σταθερός όγκος κατανομής του remifentanil είναι αυξημένος στις μικρές ηλικίες και μειώνεται στους νεαρούς ενήλικες από την ηλικία των 17 ετών. Η ημιπερίοδος ζωής του remifentanil στα νεογνά δεν είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή των νεαρών ενηλίκων. Μεταβολές στην αναλγητική δράση μετά τις μεταβολές στον ρυθμό έγχυσης του remifentanil είναι άμεσες και παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος σε παιδιά 2-17 ετών είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων μετά τη διόρθωση της διαφοράς του σωματικού βάρους.

Ηλικιωμένοι

Η κάθαρση του remifentanil είναι ελαφρά μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών) σε σύγκριση με νέους στην ηλικία ασθενείς. Η φαρμακοδυναμική δράση του remifentanil αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν remifentanil EC50 για σχηματισμό δέλτα κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που είναι κατά 50% χαμηλότερος σε σχέση με νεαρούς ασθενείς. Επομένως η αρχική δόση του remifentanil πρέπει να μειωθεί κατά 50% στους ηλικιωμένους ασθενείς και στη συνέχεια να ρυθμισθεί προσεκτικά σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το remifentanil, όπως μερικά άλλα ανάλογα της φεντανίλης προκάλεσε αυξήσεις στη διάρκεια του δυναμικού δράσης (APD) σε μεμονωμένες ίνες Purkinje σκύλου. Δεν υπήρχαν επιδράσεις στη συγκέντρωση του 0.1 micromolar (38ng/ml). Επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε συγκέντρωση 1 micromolar (377ng/ml) και ήταν στατιστικά σημαντικές σε συγκέντρωση 10 micromolar (3770ng/mL). Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι 12 φορές και 119 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερες από τις πιθανές ελεύθερες συγκεντρώσεις (ή 3 φορές και 36 φορές αντίστοιχα, μεγαλύτερες από τις πιθανές συγκεντρώσεις πλήρους αίματος) μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση.

Οξεία τοξικότητα

Τα αναμενόμενα σημεία τοξικότητας των μ-οπιοειδών παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκυλιά χωρίς αναπνευστική υποστήριξη, μετά από μεγάλη ενδοφλέβια (bolus) δόση remifentanil. Στις μελέτες αυτές τα περισσότερο ευαίσθητα είδη πειραματόζων, οι αρσενικοί αρουραίοι, επέζησαν μετά από χορήγηση 5mg/kg. Εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες που παρατηρήθηκαν λόγω της υποξίας σε σκυλιά, αναστράφηκαν μέσα σε 14 ημέρες από τη συμπλήρωση της χορήγησης.

Τοξικότητα Επαναλαμβανόμενων Δόσεων

Ενδοφλέβιες δόσεις remifentanil που χορηγήθηκαν, σε επίμυες και σκυλιά χωρίς αναπνευστική υποστήριξη, κατέληξαν σε αναπνευστική καταστολή σε όλες τις ομάδες δόσεων και σε αναστρέψιμες εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες στα σκυλιά.

Μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι οι μικροαιμορραγίες προέρχονταν από υποξία και δεν ήταν ειδικές για το remifentanil. Δεν παρατηρήθηκαν εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες στις μελέτες έγχυσης σε αρουραίους και σκυλιά στα οποία δεν υποστηριζόταν η αναπνοή, επειδή αυτές οι μελέτες έγιναν με δόσεις οι οποίες δεν προκαλούσαν σοβαρή αναπνευστική καταστολή.

Από τις προκλινικές μελέτες συμπεραίνεται ότι η αναπνευστική καταστολή και οι σχετικές συνέπειες είναι η περισσότερο πιθανή αιτία των δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ανθρώπους.

Ενδοραχιαία χορήγηση γλυκίνης σε σκυλιά (χωρίς remifentanil) προκάλεσε ανησυχία, πόνο, δυσλειτουργία και έλλειψη συντονισμού των οπίσθιων άκρων. Πιστεύεται ότι οι επιδράσεις αυτές οφείλονται στο έκδοχο γλυκίνη. Επειδή το αίμα έχει καλύτερες ιδιότητες ρυθμιστικού διαλύματος, η αραιώση είναι ταχύτερη και η συγκέντρωση της γλυκίνης στο Ultiva χαμηλή, το εύρημα αυτό δεν έχει κλινική σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση του Ultiva.

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή

Το remifentanil μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους μετά από καθημερινή ένεση τουλάχιστον επί 70 ημέρες. Δεν υπήρξε δόση που να μην ήταν δραστική. Η γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις στους αρουραίους και στους κονίκλους. Χορήγηση remifentanil σε αρουραίους καθ'όλη τη διάρκεια της προχωρημένης κύησης και καθ'όλη τη διάρκεια του θηλασμού δεν επηρέασε σημαντικά την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική λειτουργία της πρώτης γενεάς.

Γονοτοξικότητα

Το remifentanil δεν έδειξε θετικά ευρήματα σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας, με εξαίρεση την *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος tk ποντικού, το οποίο έδωσε θετικό αποτέλεσμα με μεταβολική ενεργοποίηση. Αφού τα αποτελέσματα για το λέμφωμα του ποντικού δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω *in vivo* και *in vitro* δοκιμασίες, η θεραπεία με το remifentanil δεν θεωρείται ότι αποτελεί κίνδυνο γονοτοξικότητας στους ασθενείς.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη

Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ρύθμιση του pH εάν χρειάζεται).

6.2. Ασυμβατότητες

Το Ultiva θα πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα διαλύματα έγχυσης (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα ή Lactated Ringer's και 5% ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης.

Το Ultiva δεν πρέπει να αναμειγνύεται με προποφόλη στο ίδιο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν συνιστάται η χορήγηση Ultiva στην ίδια ενδοφλέβια παροχή αίματος/ορού/πλάσματος, καθώς μη εξειδικευμένη εστεράση των προϊόντων αίματος μπορεί να οδηγήσει στην υδρόλυση του remifentanil στον ανενεργό του μεταβολίτη.

Το Ultiva δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες πριν την χορήγηση.

6.3. Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια:

Ultiva 1 mg 18 μήνες
Ultiva 2 mg 2 χρόνια
Ultiva 5 mg 3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος, έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα:

Όλες οι επιμίξεις του Ultiva injection με υγρά για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν αραιωμένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται,

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αρραίωση βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ultiva Injection για ενδοφλέβια χρήση φέρεται σε γυάλινο φιαλίδιο από καθαρό γυαλί Τύπου Ι σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου :

1 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 3 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

2 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 5 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

5 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 10 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Το Ultiva πρέπει να ετοιμάζεται για ενδοφλέβια χρήση προσθέτοντας, όπως πρέπει, 1, 2 ή 5 ml διαλύτη ώστε να παραχθεί ανασυσταθέν ένα διάλυμα, με συγκέντρωση 1mg/ml remifentanil. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και πρακτικά ελεύθερο άλλων υλικών. Μετά την ανασύσταση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν (όπου η συσκευασία το επιτρέπει) για προσμίξεις, αποχρωματισμό ή φθορά του περιέκτη Το ανασυσταθέν προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν υλικό πρέπει να απορρίπτεται.

Το Ultiva δεν πρέπει να χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση χωρίς περαιτέρω διάλυση σε συγκεντρώσεις 20-250μg/ml (50μg/ml είναι η συνιστώμενη αρραίωση για ενήλικες και 20-25μg/ml για παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω).

Το Ultiva δεν πρέπει να χορηγείται με TCI χωρίς περαιτέρω αρραίωση (20 έως 50 μg/ml είναι η συνιστώμενη αρραίωση για το TCI).

Η αρραίωση εξαρτάται από τις τεχνικές δυνατότητες του συστήματος έγχυσης και της αναμενόμενες απαιτήσεις του ασθενούς.

Ένα από τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αρραίωση:

- Ενέσιμο ύδωρ.
- Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%
- Γλυκόζη 5% και ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.45%

Μετά την αραίωση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν ώστε να σιγουρευτείτε ότι είναι διαυγές, άχρωμο, πρακτικά χωρίς προσμίξεις και ότι η συσκευασία δεν έχει φθορές. Κάθε διάλυμα όπου παρατηρηθούν τέτοια ελαττώματα πρέπει να απορρίπτεται.

Το Ultiva είναι συμβατό με τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια διαλύματα όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα.

- Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα
- Lactated Ringer's και ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το Ultiva είναι συμβατό με προποφόλη όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα.

Οι Πίνακες 6-11 δίνουν οδηγίες για τους ρυθμούς έγχυσης του Ultiva για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Πίνακας 6. Ρυθμοί έγχυσης (ml/kg/ώρα) του Ενέσιμου Ultiva

Ρυθμός Χορήγησης του Φαρμάκου (μg/kg/min)	Ρυθμός Χορήγησης της Έγχυσης (ml/kg/ώρα) Για Συγκεντρώσεις Διαλύματος			
	20μg/ml 1mg/50ml	25 μg/ml 1mg/40ml	50 μg/ml 1mg/20ml	250μg/ml 10mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	δεν συνιστάται
0,025	0,075	0,06	0,03	δεν συνιστάται
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

Πίνακας 7. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 20μg/ml του Ενέσιμου Ultiva

Ρυθμός Έγχυσης (μg/kg/min)	Βάρος Σώματος Ασθενούς (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

Πίνακας 8. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 25μg/ml του Ενέσιμου Ultiva

Ρυθμός Έγχυσης (μg/kg/min)	Βάρος Σώματος Ασθενούς (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

Πίνακας 9. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 50μg/ml του Ενέσιμου Ultiva

Ρυθμός Έγχυσης (μg/kg/min)	Βάρος Σώματος Ασθενούς (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

Πίνακας 10. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 250μg/ml του Ενέσιμου Ultiva

Ρυθμός Έγχυσης (μg/kg/min)	Βάρος Σώματος Ασθενούς (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

Ο Πίνακας 11 παρέχει την ισοδύναμη συγκέντρωση remifentanil στο αίμα χρησιμοποιώντας την μέθοδο TCI για διάφορους ρυθμούς συμβατικής ελεγχόμενης έγχυσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση

Πίνακας 11. Συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα (ng/ml) που υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το φαρμακοκινητικό μοντέλο Minto (1997) σε ένα άνδρα ασθενή 70 kg, 170 cm, 40 ετών για διάφορους ρυθμούς συμβατικής ελεγχόμενης έγχυσης (μg/kg/min) σε σταθεροποιημένη κατάσταση

Ρυθμός έγχυσης Ultiva (μg/kg/min)	Συγκέντρωση Remifentanil στο αίμα (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. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.
Λ. Κηφισίας 266
152 32 Χαλάνδρι
Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

11-6-1996

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ, φιαλίδια 1mg, φιαλίδια 2mg, φιαλίδια 5mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultiva 1 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Ultiva 2 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Ultiva 5 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Remifentanil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 1 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride)

1 φιαλίδιο περιέχει 2 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride)

1 φιαλίδιο περιέχει 5 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Glycine

Hydrochloric acid

Sodium hydroxide

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

1 mg λυοφιλοποιημένης κόνεως σε φιαλίδια των 3 ml σε κουτιά των 5

2 mg λυοφιλοποιημένης κόνεως σε φιαλίδια των 5 ml σε κουτιά των 5

5 mg λυοφιλοποιημένης κόνεως σε φιαλίδια των 10 ml σε κουτιά των 5

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

Για μία μόνο χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για την διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε
Λεωφ. Κηφισίας 266
152 32 Χαλάνδρι

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ, 1mg, 2mg, 5mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultiva 1 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Ultiva 2 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Ultiva 5 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/ διαλύματος προς έγχυση

Remifentanil

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mg remifentanil

2 mg remifentanil

5 mg remifentanil

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Ultiva, 1 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/
διαλύματος προς έγχυση

Ultiva, 2 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/
διαλύματος προς έγχυση

Ultiva, 5 mg κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/
διαλύματος προς έγχυση

Remifentanil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Ultiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Ultiva
3. Πώς χορηγείται το Ultiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ultiva
6. Λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultiva και ποια είναι η χρήση του

Το Ultiva περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται remifentanil. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων γνωστών ως οπιοειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο. Το Ultiva διαφέρει από άλλα φάρμακα αυτής της ομάδας από την πολύ γρήγορη έναρξη και την πολύ μικρή διάρκεια δράσης.

Το Ultiva χρησιμοποιείται:

- για να σταματήσει το αίσθημα του πόνου πριν και κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης
- για να σταματήσει το αίσθημα του πόνου όταν βρίσκεστε υπό ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (για ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Ultiva

Μην πάρετε το Ultiva:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο remifentanil, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Ultiva (βλέπε παράγραφο 6: Περισσότερες πληροφορίες) ή σε ανάλογα της φεντανύλης.
- ως ένεση στο σπονδυλικό σωλήνα
- ως αποκλειστικό φάρμακο για την έναρξη της αναισθησίας.

➔ Εάν δεν είστε σίγουρος ότι κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά μιλήστε με το γιατρό, τον/την νοσηλεύτη/τρια ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ultiva.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Ultiva:

- εάν πάσχετε από δυσλειτουργία των πνευμόνων (μπορεί να είστε περισσότερο ευαίσθητος σε δυσκολίες στην αναπνοή)
- εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών, αδύναμος ή έχετε μειωμένο όγκο αίματος και/ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (είστε περισσότερο ευαίσθητος να υποφέρετε από καρδιακές διαταραχές).

➔ Εάν δεν είστε σίγουρος ότι κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, μιλήστε με το γιατρό ή τον/την νοσηλεύτη/τρια σας πριν πάρετε το Ultiva.

Άλλα φάρμακα και Ultiva

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, εάν πήρατε πρόσφατα κάποιο ή αν αρχίζετε τη λήψη κάποιων νέων. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα φυτικής προέλευσης και άλλα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή.

Ιδιαίτερα ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε:

- φάρμακα για την καρδιά ή την αρτηριακή πίεση, όπως βήτα αναστολείς ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

Κύηση και θηλασμός

Μιλήστε με το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή θηλάζετε.

Ο γιατρός σας θα ζυγίσει το όφελος για σας έναντι του κινδύνου για το μωρό σας στη λήψη αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θα πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό του μωρού σας για 24 ώρες μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν εκκρίνετε μητρικό γάλα σε αυτή τη χρονική περίοδο, πετάξτε το γάλα και μην το δώσετε στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν μείνετε στο νοσοκομείο μόνο για την ημέρα, ο γιατρός θα σας πει πόσο να περιμένετε πριν φύγετε από το νοσοκομείο ή οδηγήσετε αυτοκίνητο. Μπορεί να είναι επικίνδυνο να οδηγήσετε πολύ σύντομα μετά από μία χειρουργική επέμβαση.

Μετά τη λήψη του Ultiva δεν θα πρέπει να πιείτε αλκοόλ μέχρι την πλήρη ανάκαμψη.

3. Πως χορηγείται το Ultiva

Δεν αναμένεται ποτέ να χορηγήσετε στον εαυτό σας αυτό το φάρμακο. Πάντοτε θα σας χορηγείται από άτομο που είναι ειδικευμένο να το κάνει.

Το Ultiva μπορεί να χορηγηθεί:

- ως εφάπαξ ένεση στη φλέβα σας
- ως συνεχής έγχυση στη φλέβα σας. Αυτό είναι όταν το φάρμακο σας χορηγείται αργά σε μία μεγαλύτερη χρονική περίοδο.

Ο τρόπος που θα σας χορηγηθεί το φάρμακο και η δόση που θα πάρετε θα εξαρτηθεί από:

- την επέμβαση ή τη θεραπεία που θα έχετε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- πόσο θα πονέσετε.

Η δόση ποικίλει από τον ένα ασθενή στον άλλο. Δεν υπάρχει ανάγκη ρύθμισης της δόσης σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Μετά την χειρουργική επέμβαση σας

- Ενημερώστε το γιατρό ή τον/τη νοσηλεύτη/τρια εάν πονάτε. Εάν πονάτε μετά την χειρουργική επέμβαση σας θα μπορούσαν να σας χορηγήσουν άλλα παυσίπονα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Ultiva μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας: Αυτές είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα) σε άτομα που λαμβάνουν το Ultiva. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- εξογκωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (*κνίδωση*)
- πρήξιμο του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*) που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- καταπληξία

- Εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα επικοινωνήστε με ένα γιατρό αμέσως.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- μυϊκή δυσκαμψία (*μυϊκή ακαμψία*)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (*υπόταση*)
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία, έμετος*)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν **έως 1 στα 10 άτομα:**

- χαμηλός καρδιακός ρυθμός (*βραδυκαρδία*)
- ρηχή αναπνοή (*αναπνευστική καταστολή*)
- παροδική διακοπή της αναπνοής (*άπνοια*)
- φαγούρα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν **έως 1 στα 100 άτομα:**

- έλλειψη οξυγόνου (*υποξία*)
- δυσκοιλιότητα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν **έως 1 στα 1000 άτομα:**

- χαμηλός καρδιακός ρυθμός (*βραδυκαρδία*) ακολουθούμενος από καρδιακό αποκλεισμό (*ασυστολία/καρδιακός αποκλεισμός*) σε ασθενείς που λαμβάνουν Ultiva με ένα ή περισσότερα αναισθησιολογικά φάρμακα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, αλλά η ακριβής συχνότητα τους είναι άγνωστη:

- φυσική ανάγκη για το Ultiva (*φαρμακευτική εξάρτηση*) ή ανάγκη αυξημένων δόσεων με την πάροδο του χρόνου για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος (*ανεκτικότητα στο φάρμακο*)
- σπασμοί (*επιληπτικές κρίσεις*)
- ένα είδος ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (*κολποκοιλιακός αποκλεισμός*)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιάσετε μετά την επέμβαση
Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- ρίγιοι
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- ΠΟΝΟΙ

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

- αίσθημα μεγάλης ηρεμίας ή υπνηλίας

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν ιδιαίτερα μετά από απότομη διακοπή του Ultiva μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες

- η καρδιά χτυπάει γρηγορότερα (*ταχυκαρδία*)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- ανησυχία (*ταραχή*).

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή τον/την νοσηλεύτη/τρια σας** εάν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται **σοβαρή ή προβληματική**, ή εάν παρατηρήσετε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν περιγράφονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ultiva

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Ultiva μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C.

Μόλις παρασκευαστεί το Ultiva θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Κάθε αχρησιμοποιητό διάλυμα δεν θα πρέπει να απορρίπτεται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία με αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

6. Λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultiva

- Η δραστική ουσία είναι remifentanil hydrochloride.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκίνη, υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) και υδροξείδιο του νατρίου (μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη ρύθμιση του pH εάν χρειαστεί).
- Μετά την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες κάθε ml περιέχει 1 mg remifentanil.

Εμφάνιση του Ultiva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ultiva διατίθεται στις ακόλουθες περιεκτικότητες:

- Ultiva 1 mg είναι στείρα, ελεύθερη ενδοτοξίνης, χωρίς συντηρητικό, λευκή έως υπόλευκη λυοφυλοποιημένη σκόνη για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση, σε γυάλινα φιαλίδια των 3ml.
- Ultiva 2 mg είναι στείρα, ελεύθερη ενδοτοξίνης, χωρίς συντηρητικό, λευκή έως υπόλευκη λυοφυλοποιημένη σκόνη για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση, σε γυάλινα φιαλίδια των 5ml.

- Ultiva 5 mg είναι στείρα, ελεύθερη ενδοτοξίνης, χωρίς συντηρητικό, λευκή έως υπόλευκη λυοφυλοποιημένη σκόνη για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση, σε γυάλινα φιαλίδια των 10ml.

Η σκόνη θα αναμιχθεί με το κατάλληλο υγρό πριν από την ένεση (βλέπε *Πληροφορίες για γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης* για περισσότερες λεπτομέρειες). Όταν αναμιχθεί για να σχηματίσει διάλυμα, το Ultiva είναι καθαρό και άχρωμο. Κάθε περιεκτικότητα του Ultiva διατίθεται σε κουτιά των 5 φιαλιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
GlaxoSmithKline α.ε.β.ε
Λεωφ. Κηφισίας 266
152 32 Χαλάνδρι
Τηλ. 210 6882100

Παραγωγός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες.

Ultiva: Αυστρία, Βέλγιο, Δανία, Φιλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Για αναλυτικές πληροφορίες παρακαλείσθε να αναφερθείτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Ultiva.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα εξειδικευμένα και εκπαιδευμένα στη χρήση αναισθητικών φαρμάκων και την αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιο-αγγειακής αναζωογόνησης. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τη διασωλήνωση και τη διατήρηση της ικανότητας των αεροφόρων οδών και τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση του Ultiva πρέπει να γίνεται με διαβαθμισμένη συσκευή έγχυσης σε ένα ταχείας ροής ενδοφλέβιο καθετήρα ή με ειδική συσκευή έγχυσης. Ο καθετήρας έγχυσης πρέπει να συνδέεται απευθείας ή κοντά στο φλεβικό καθετήρα για να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικά νεκρός χώρος (βλέπε *Οδηγίες Χρήσης/ χειρισμού* για συμπληρωματική πληροφορία και παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ για πίνακες με παραδείγματα ρυθμών έγχυσης ανά βάρος σώματος για να βοηθήσει στην τιτλοποίηση του Ultiva ανάλογα με τις αναισθησιολογικές ανάγκες του ασθενή).

Το Ultiva μπορεί επίσης να χορηγηθεί με έγχυση προκαθορισμένου στόχου [(target - controlled infusion (TCI)) με μία εγκεκριμένη συσκευή έγχυσης που ενσωματώνει το φαρμακοκινητικό μοντέλο Minto με συνμεταβλητές για την ηλικία και την καθαρή μάζα σώματος (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23.

Χρειάζεται προσοχή για να αποφευχθεί απόφραξη ή αποσύνδεση των καθετήρων έγχυσης και να καθαρίζονται καλά οι γραμμές ώστε να απομακρύνονται τα υπολείμματα του Ultiva μετά τη χρήση (βλέπε *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*).

Το Ultiva χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλέβια και δεν πρέπει να χορηγείται με επισκληρίδια ή ενδοραχιαία ένεση (βλέπε *Αντενδείξεις*).

Αραίωση

Το Ultiva μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω μετά την ανασύσταση. Για οδηγίες σχετικά με την αρραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση (βλέπε *Οδηγίες Χρήσης/χειρισμού*).

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση το Ultiva μπορεί να αραιωθεί σε συγκεντρώσεις 20 έως 250 µg/ml (50 µg/ml είναι η συνιστώμενη αρραίωση για ενήλικες και 20 έως 25 µg/ml για παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω).

Για TCI η συνιστώμενη αρραίωση του Ultiva είναι 20 έως 50 µg/ml.

Γενική αναισθησία

Η δοσολογία του Ultiva πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς.

Ενήλικες

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Ο πίνακας 1 συνοψίζει την αρχική δόση ένεσης, το ρυθμό έγχυσης και το δοσολογικό σχήμα.

Πίνακας 1: Δοσολογικές οδηγίες για ενήλικες

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ (µg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΣΤΑΓΔΗΝ ΕΓΧΥΣΗ (µg/kg/min)	
		Αρχική δόση	Σχήμα
Εισαγωγή της αναισθησίας	1 (Χορηγείται για διάστημα όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων)	0,5-1	-
Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς των οποίων υποστηρίζεται η αναπνοή.			
³⁵ / ₁₇ Υποξειδίο Αζώτου (66%)	0,5 έως 1	0,4	0,1 έως 2
³⁵ / ₁₇ Ισοφλουράνιο (Αρχική δόση 0,5 MAC)	0,5 έως 1	0,25	0,05 έως 2
³⁵ / ₁₇ Προποφόλη (Αρχική δόση 100µg/kg/min)	0,5 έως 1	0,25	0,05 έως 2

Όταν το Ultiva χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να χορηγείται σε χρόνο ίσο ή μεγαλύτερο των 30 δευτερολέπτων.

Με τις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις, το remifentanil μειώνει σημαντικά την ποσότητα του υπνωτικού παράγοντα που απαιτείται για τη διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται στις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις ώστε να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil.

Εισαγωγή αναισθησίας: Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται με την συνιστώμενη δόση ενός υπνωτικού παράγοντα, όπως προποφόλη, θειοπεντάλη, ή ισοφλουράνιο για την εισαγωγή αναισθησίας. Το Ultiva είναι δυνατόν να χορηγηθεί με έγχυση σε δόση 0,5-1μg/kg/min με ή χωρίς αρχική βραδεία ενδοφλέβια ένεση 1 μg/kg χορηγουμένου για διάστημα όχι μικρότερο από 30 δευτερόλεπτα. Αν η ενδοτραχειακή διασωλήνωση γίνει μετά χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 8-10 λεπτά μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης Ultiva, τότε η εφ'άπαξ (bolus) ένεση δεν είναι απαραίτητη.

Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς με υποστηριζόμενη αναπνοή: Μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva πρέπει να μειώνεται, σύμφωνα με την τεχνική της αναισθησίας, όπως ενδείκνυται στον πίνακα 1. Λόγω της ταχείας έναρξης και μικρής διάρκειας δράσης του Ultiva, το σχήμα χορήγησης κατά την διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω με ποσοστά αύξησης 25% - 100% ή προς τα κάτω με ποσοστά μείωσης 25% - 50%, κάθε 2-5 λεπτά ώστε να φθάσει την επιθυμητή στάθμη ανταπόκρισης του μ-οπιοειδούς. Για ανταπόκριση σε ελαφρά αναισθησία, είναι δυνατόν να χορηγηθούν συμπληρωματικά βραδέως εφ'άπαξ (bolus) ενέσεις κάθε 2-5 λεπτά.

Ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό (π.χ αναισθησία με λαρυγγική μάσκα): Σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό είναι δυνατό να συμβεί αναπνευστική καταστολή. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να προσαρμοστεί η δόση στις ανάγκες του ασθενή και πιθανό να απαιτηθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο συνιστώμενος ρυθμός έναρξης συμπληρωματικής αναλγησίας σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή είναι 0,04 μg/kg/min με ρύθμιση για να επιτευχθεί αποτέλεσμα. Έχει μελετηθεί διακύμανση του ρυθμού έγχυσης από 0,025 έως 0,1 μg/kg/min

Εφ'άπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus) δεν συνιστάται σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή.

Το Ultiva δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αναλγητικό σε διαδικασίες όπου οι ασθενείς διατηρούν τις αισθήσεις τους ή δεν λαμβάνουν κάποια υποστήριξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Το remifentanil μειώνει την ποσότητα ή τις δόσεις των εισπνεόμενων αναισθητικών υπνωτικών και βενζοδιαζεπινών που απαιτούνται για την αναισθησία (βλέπε *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

Οι δόσεις των παρακάτω φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία: ισοφλουράνιο, θειοπεντόνη, προποφόλη και τεμαζεπάμη έχουν μειωθεί μέχρι και 75% όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το remifentanil.

Οδηγίες για διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Λόγω της πολύ γρήγορης παρέλευσης του Ultiva, 5-10 λεπτά μετά από τη διακοπή χορήγησης δεν

παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις και αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Ultiva. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε το μακρύτερης δράσης αναλγητικό να φθάσει το μέγιστο του αποτελέσματος. Η επιλογή του αναλγητικού θα πρέπει να είναι κατάλληλη ως προς το είδος της χειρουργικής επέμβασης του ασθενούς και το επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας.

Στην περίπτωση που πριν το τέλος της επέμβασης δεν έχει εγκατασταθεί μακρότερης δράσης αναλγησία το Ultiva μπορεί να χρειασθεί να συνεχιστεί κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μέχρις ότου η μακράς διάρκειας αναλγησία φθάσει στο μέγιστο της δράσης της.

Οδηγίες για την χορήγηση σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δίδονται στην παρούσα παράγραφο - *Χρήση σε μονάδα εντατικής θεραπείας.*

Σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva πρέπει αρχικά να μειώνεται στο 0,1 μg/kg/min. Ακολούθως, μπορεί ν' αυξάνεται ή να μειώνεται όχι περισσότερο από 0,025 μg/kg/min κάθε πέντε λεπτά, για να εξισορροπείται το επίπεδο της αναλγησίας και του αναπνευστικού ρυθμού του ασθενή. Το Ultiva πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει πλήρως εξοπλισμένο χειρουργείο για την παρακολούθηση και υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας, κάτω από την επίβλεψη ατόμων ειδικά εκπαιδευμένων στη διαπίστωση και αντιμετώπιση των αναπνευστικών αντιδράσεων των ισχυρών οπιοειδών.

Η χρήση ενδοφλέβιας (bolus) ένεσης Ultiva για θεραπεία του πόνου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν αυτόματη αναπνοή.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ασθενείς: Η χορήγηση Ultiva με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα 1). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για την εισαγωγή στην αναισθησία και χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν γενικά να επιτευχθεί με συγκεντρώσεις στόχο του remifentanil στο αίμα που κυμαίνονται από 3 έως 8 ng/ml. Η χορήγηση του Ultiva πρέπει να ρυθμισθεί ανάλογα με την απόκριση κάθε ασθενή. Για ιδιαίτερα απαιτητικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούνται συγκεντρώσεις στόχος στο αίμα μέχρι 15 ng/ml.

Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το remifentanil μειώνει σημαντικά το ποσό του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα 1 και στη παρούσα παράγραφο - *Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων*).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε Πίνακα 11, παράγραφο 6/6 της ΠΧΠ.

Επειδή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI σε αναισθησία με αυτόματη αναπνοή δεν συνιστάται.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται, ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στη περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η

μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση – Οδηγίες για τη διακοπή*).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν συνιστάται.

Παιδιά (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

Η συγχορήγηση του Ultiva με ένα ενδοφλέβια χορηγούμενο παράγοντα αναισθησίας για εισαγωγή στην αναισθησία δεν έχει μελετηθεί λεπτομερώς και επομένως δεν συνιστάται.

Η χορήγηση Ultiva με TCI δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς και επομένως η χορήγηση του Ultiva με TCI δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ακόλουθες δόσεις Ultiva προτείνονται για την διατήρηση αναισθησίας.

Πίνακας 2: Δοσολογικές οδηγίες για παιδιά (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

*ΑΛΛΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (µg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ (µg/kg/min)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Αλοθάνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0,25	0,05 έως 1,3
Σεβοφλουράνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0,25	0,05 έως 0,9
Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0.5 MAC)	1	0,25	0,06 έως 0,9

*συγχορήγηση με πρωτοξειδίου του αζώτου/οξυγόνου σε αναλογία 2:1

Προκειμένου για εφ' άπαξ ένεση το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων. Η χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να αρχίζει πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης εφόσον δεν έχει προηγηθεί δόση εφόδου. Για αποκλειστική χορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου (70%) με Ultiva ο τυπικός ρυθμός διατήρησης πρέπει να είναι μεταξύ 0,4-3 µg/kg/min και παρότι δεν έχει μελετηθεί ειδικά, στοιχεία από ενήλικες υποδεικνύουν ότι η κατάλληλη αρχική δόση είναι 0,4 µg/kg/min. Τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση οφείλει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βάθος της αναισθησίας που απαιτείται για την συγκεκριμένη επέμβαση.

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο, το αλοθάνιο και το σεβοφλουράνιο θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Ενήλικες – Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων*).

Οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Ultiva: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του. Για εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν από τη διακοπή του Ultiva. Πρέπει να παρέχεται επαρκές χρονικό διάστημα μέχρι να

επιτευχθεί η μέγιστη δράση του μακρύτερης διάρκειας δράσης αναλγητικού. Η επιλογή του(ων) παράγοντος(ων), της δόσης και του χρόνου της χορήγησης θα πρέπει να γίνει εκ των προτέρων και ανά ασθενή, ώστε να είναι κατάλληλα για τη χειρουργική επέμβαση που θα υποβληθεί η ασθενής και για το αναμενόμενο επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας (βλέπε *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*).

Νεογνά / βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες του remifentanil σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους; βλέπε παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ). Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του remifentanil σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας κάτω του 1 έτους) είναι συγκρίσιμα με εκείνα των ενηλίκων μετά τη διόρθωση ως προς τις διαφορές στο σωματικό βάρος (βλέπε παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ). Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα η χορήγηση του Ultiva δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση για ολική ενδοφλέβια αναισθησία (TIVA): Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες του remifentanil σε TIVA σε βρέφη (βλέπε παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ). Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να γίνουν συστάσεις δοσολογίας.

Αναισθησία για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Πίνακας 3: Δοσολογικές οδηγίες για αναισθησία καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Διασωλήνωση	Δεν συνιστάται	1	-
Διατήρηση αναισθησίας			
Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0,4 MAC)	0,5 έως 1	1	0,003 έως 4
Προποφόλη (αρχική δόση 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 έως 1	1	0,01 έως 4,3
Παράταση μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση.	Δεν συνιστάται	1	0 έως 1

Φάση εισαγωγής αναισθησίας: Μετά την χορήγηση του υπνωτικού και την επίτευξη απώλειας συνείδησης, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης του Ultiva θα πρέπει να είναι 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Δεν συνιστάται η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων Ultiva για την εισαγωγή στην αναισθησία στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση δεν θα πρέπει να επιχειρείται πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης.

Φάση διατήρησης αναισθησίας: Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του συγκεκριμένου ασθενούς. Ενδέχεται να απαιτούνται συμπληρωματικά εφ' άπαξ δόσεις (bolus) χορηγούμενες βραδέως. Σε καρδιοπαθείς υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ελαττωμένη λειτουργικότητα των κοιλιών ή όσοι υπόκεινται σε εγχείρηση βαλβίδος, η μέγιστη εφ' άπαξ δόση θα πρέπει να περιορίζεται σε 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Οι ίδιες δοσολογικές συστάσεις ισχύουν και για την υποθερμική καρδιοπνευμονική παράκαμψη (βλέπε παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ).

Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου

που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Ενήλικες – Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων*).

Οδηγίες για την μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών

Παράταση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση: Είναι σκόπιμο η έγχυση του Ultiva να διατηρείται στον τελικό διεγχειρητικό ρυθμό κατά την διάρκεια της μεταφοράς των ασθενών στον χώρο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Με την άφιξη των ασθενών σε αυτό το χώρο, το επίπεδο αναλγησίας και καταστολής του ασθενή πρέπει να ελέγχεται στενά και ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva να τροποποιηθεί ώστε να ικανοποιεί τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του κάθε ασθενή (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Χρήση σε μονάδα εντατικής θεραπείας* για περισσότερες πληροφορίες στην αντιμετώπιση ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Ultiva: Λόγω της πολύ γρήγορης λήξης της δράσης του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή. Πριν τη διακοπή του Ultiva θα πρέπει να χορηγείται προληπτικά αναλγησία και καταστολή στους ασθενείς, αρκετό χρόνο πριν, ώστε να επιτευχθούν οι θεραπευτικές δράσεις αυτών των παραγόντων. Συνιστάται επομένως η επιλογή του φαρμάκου, η δόση και ο χρόνος χορήγησης να γίνεται πριν από την αποσύνδεση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα.

Οδηγίες για την διακοπή της χορήγησης: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής της δράσης του Ultiva έχουν αναφερθεί υπέρταση, ρίγος και άλγη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς αμέσως μετά τη διακοπή του Ultiva (βλέπε παράγραφο 4 *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες* στο Φύλλο οδηγιών χρήσης). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών πρέπει να χορηγηθεί ικανοποιητική εναλλακτική αναλγησία, (όπως περιγράφεται ανωτέρω), πριν τη διακοπή έγχυσης του Ultiva. Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειώνεται κατά 25% ανά διαστήματα τουλάχιστον 10 λεπτών μέχρι να διακοπεί.

Κατά την διάρκεια της αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα, ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva δεν πρέπει να αυξάνεται. Αντίθετα, πρέπει να μειώνεται σταδιακά με συμπληρωματικές δόσεις άλλων αναλγητικών. Αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως υπόταση και ταχυκαρδία, να αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα, ανάλογα με τις ενδείξεις.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το όφελος από την εξασφάλιση ικανοποιητικής μετεγχειρητικής αναλγησίας πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής με αυτούς τους παράγοντες.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας: Η χορήγηση Ultiva με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα 3). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για καρδιοχειρουργική επέμβαση γενικά επιτυγχάνεται στα υψηλότερα όρια των συγκεντρώσεων στόχου του remifentanil στο αίμα που χρησιμοποιούνται στις γενικές χειρουργικές επεμβάσεις. Σε κλινικές μελέτες, μετά την ρύθμιση της χορήγησης του remifentanil ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενή, έχουν χρησιμοποιηθεί συγκεντρώσεις στο αίμα υψηλές μέχρι 20 ng/ml. Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το

remifentanil μειώνει σημαντικά το ποσό του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα 3 και στη παρούσα παράγραφο - Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε Πίνακα 11, παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στη περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η μετεγχειρητική αναλγησία πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε παρούσα παράγραφο Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση - Οδηγίες για τη διακοπή).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Ultiva με TCI για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν συνιστάται.

Χρήση στα πλαίσια εντατικής θεραπείας

Ενήλικες

Το Ultiva μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξασφάλιση αναλγησίας σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Κατασταλτικοί παράγοντες πρέπει να προστίθενται όπου χρειάζεται.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ultiva σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας, έχει τεκμηριωθεί από καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για διάρκεια έως τρεις ημέρες. (βλέπε παρούσα παράγραφο Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε μονάδα εντατικής θεραπείας και παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ). Επομένως η χρήση του Ultiva δεν ενδείκνυται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης των 3 ημερών.

Η χρήση Ultiva με TCI δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας και επομένως η χορήγηση του Ultiva με TCI δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς

Σε ενήλικες συνιστάται το Ultiva να αρχίζει με ρυθμό έγχυσης 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) έως 0,15 μg/kg/min (9 μg/kg/h). Στην συνέχεια, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, κατά 0,025 μg/kg/min (1,5 μg/kg/h) κάθε φορά, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αναλγησίας. Κάθε αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται μετά παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την προηγούμενη. Ο ασθενής θα πρέπει ελέγχεται τακτικά και ο ρυθμός έγχυσης του Ultiva να τροποποιείται ανάλογα. Εάν ο ρυθμός έγχυσης φθάσει τα 0,2 μg/kg/min (12 μg/kg/h) και χρειάζεται καταστολή, συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση του κατάλληλου κατασταλτικού (βλέπε παρακάτω). Η δόση του κατασταλτικού θα πρέπει να προσαρμόζεται με γνώμονα το επιθυμητό επίπεδο της καταστολής. Εάν είναι επιθυμητή πληρέστερη αναλγησία, η δόση του Ultiva μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, με κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης κατά 0,025 μg/kg/min (1,5 μg/kg/h) κάθε φορά.

Ο πίνακας 4 συνοψίζει τον αρχικό ρυθμό έγχυσης και το τυπικό δοσολογικό εύρος για παροχή αναλγησίας:

Πίνακας 4: Δοσολογικές οδηγίες του Ultiva στα πλαίσια εντατικής θεραπείας

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ μg/kg/min (μg/kg/h)	
Αρχικός ρυθμός	Εύρος
0,1(6) έως 0,15 (9)	0,006 (0,38) έως 0,74 (44,6)

Η εφάπαξ χορήγηση (bolus) του Ultiva στα πλαίσια της εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται.

Η χρήση του Ultiva περιορίζει τις δοσολογικές απαιτήσεις των άλλων κατασταλτικών παραγόντων, οι οποίοι χορηγούνται ταυτόχρονα.

Εάν κριθεί αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, οι τυπικές αρχικές δόσεις αναφέρονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Συνιστώμενη αρχική δόση κατασταλτικών παραγόντων, εάν απαιτούνται:

Φάρμακο	Εφάπαξ (mg/kg)	Έγχυση (mg/kg/h)
Προποφόλη	Έως 0,5	0,5
Μιδαζολάμη	Έως 0,03	0,03

Προκειμένου να είναι δυνατή η προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε παράγοντα χωριστά, τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται στο ίδιο διάλυμα.

Πρόσθετη αναλγησία σε διασωληνωμένους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ιατρικές πράξεις που προκαλούν διέγερση: Η αύξηση του ρυθμού έγχυσης του Ultiva ενδέχεται να είναι αναγκαία, ώστε να εξασφαλισθεί πληρέστερη αναλγητική κάλυψη των διασωληνωμένων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε ενοχλητικές και/ή επώδυνες ιατρικές πράξεις, όπως ενδοτραχειακή αναρρόφηση, επίδεση τραυμάτων ή φυσικοθεραπεία. Είναι σκόπιμο ο ρυθμός έγχυσης να διατηρείται σε επίπεδο όχι μικρότερο από 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h), επί 5 λεπτά τουλάχιστον πριν από την έναρξη της παρέμβασης. Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με αύξηση κατά 25% έως 50% ανά 2 έως 5 λεπτά, με βάση την πρόβλεψη ή την διαπίστωση της ανάγκης για πληρέστερη αναλγησία. Ο μέσος ρυθμός έγχυσης για την εξασφάλιση πληρέστερης αναλγησίας κατά την διάρκεια ενοχλητικών παρεμβάσεων κυμαίνεται από 0,25 μg/kg/min (15 μg/kg/h) έως 0,74 μg/kg/min (45 μg/kg/h).

Εγκατάσταση άλλης αναλγητικής αγωγής πριν από την διακοπή του Ultiva: Λόγω της ταχύτατης έναρξης δράσης του Ultiva, δεν υπάρχει υπολειμματική δράση οπιοειδούς 5 έως 10 λεπτά μετά την διακοπή, ανεξάρτητα από την διάρκεια της έγχυσης που προηγήθηκε. Μετά από χορήγηση του Ultiva η πιθανότητα ανοχής και υπεραλγησίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επομένως πριν από την διακοπή του Ultiva, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά, για την πρόληψη υπεραλγησίας και συναφών αιμοδυναμικών μεταβολών. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται επί αρκετό χρονικό διάστημα ώστε να καταστεί εμφανής η θεραπευτική δράση των φαρμάκων αυτών. Το εύρος επιλογών για αναλγησία περιλαμβάνει φάρμακα παρατεταμένης δράσης χορηγούμενα από το στόμα, ενδοφλέβια, ή τοπικά αναλγητικά ελεγχόμενα από τις νοσοκόμες ή τον ασθενή. Αυτές οι τεχνικές πρέπει πάντα να προσαρμόζονται στις προσωπικές ανάγκες του ασθενή καθώς μειώνεται η έγχυση του Ultiva. Συνιστάται ο σχεδιασμός της επιλογής των φαρμάκων, της δόσης και των χρόνων χορήγησης να έχει ολοκληρωθεί πριν από την απόφαση διακοπής του Ultiva.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής με την πάροδο του χρόνου, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης μ-οπιοειδών διεγερτών.

Οδηγίες για την αποσωλήνωση και την διακοπή του Ultiva: Προκειμένου να διασφαλισθεί η ομαλή ανάνηψη από την επίδραση του Ultiva, η μείωση του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει αρχίζει σταδιακά, σε βήματα του 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h), έως και μία ώρα πριν από την αποσωλήνωση.

Μετά την αποσωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται, κατά 25% ανά 10 λεπτά και όχι ταχύτερα, έως την πλήρη διακοπή της χορήγησης. Στην φάση απομάκρυνσης από τον αναπνευστήρα, δεν επιτρέπεται αύξηση της δοσολογίας του Ultiva και η δόση θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σε χαμηλότερο επίπεδο, με χρήση άλλων αναλγητικών, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Μετά την διακοπή του Ultiva, η ενδοφλέβια οδός θα πρέπει να αφαιρείται ή να καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό, προκειμένου να αποφευχθεί η περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου από λανθασμένο χειρισμό.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Στις περιπτώσεις αυτές, το όφελος από την εξασφάλιση της αναλγησίας θα πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής.

Παιδιά υπό εντατική θεραπεία:

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την χρήση σε παιδιά.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία υπό εντατική θεραπεία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ακόμη και για όσους υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρ' όλα αυτά ο ρυθμός κάθαρσης του καρβοξυλικού μεταβολίτη είναι ελαττωμένος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ).

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Γενική Αναισθησία: Η αρχική δόση έναρξης του remifentanil όταν χορηγείται σε ασθενείς άνω των 65 ετών, θα πρέπει να είναι η μισή της συνιστώμενης δόσης των ενηλίκων και στη συνέχεια θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία λόγω των φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Η ρύθμιση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σε όλες τις φάσεις της αναισθησίας συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής της διατήρησης και της άμεσης μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των ηλικιωμένων ασθενών στο Ultiva, όταν χορηγείται Ultiva με TCI σε αυτούς τους πληθυσμούς, η αρχική συγκέντρωση πρέπει να είναι 1,5 έως 4 ng/ml με ακόλουθη ρύθμιση ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Καρδιοαναισθησιολογία*)

Μονάδες Εντατικής Θεραπείας: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δόσης (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Μονάδες Εντατικής Θεραπείας*).

Παχύσαρκοι ασθενείς

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση σε παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται η μείωση της δοσολογίας του Ultiva σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος δεδομένου ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του remifentanil συσχετίζεται καλύτερα με το ιδανικό βάρος σώματος παρά με το πραγματικό.

Με τον υπολογισμό του καθαρού βάρους σώματος (LBM) που χρησιμοποιείται στο μοντέλο Minto, το LBM είναι πιθανό να υπολείπεται σε γυναίκες ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 35 kg/m² και σε άρρενες ασθενείς με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 40 kg/m². Η χορήγηση του Ultiva με TCI πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με την απόκριση του κάθε ασθενούς για να αποφεύγεται η υποδοσολογία σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική ανεπάρκεια

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Από μελέτες που έχουν γίνει σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία δεν αιτιολογούνται ειδικές οδηγίες δοσολογίας. Εν τούτοις, ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές επιδράσεις του remifentanil στο αναπνευστικό σύστημα (βλέπε *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση του remifentanil θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Νευροχειρουργική

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις έχει δείξει ότι δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες δοσολογίας.

ASA III/IV ασθενείς:

Γενική Αναισθησία: Επειδή αναμένεται οι επιδράσεις των οπιοειδών να είναι πιο εμφανείς σε ασθενείς ASA III/IV, χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση του Ultiva σε αυτήν την ομάδα. Συνιστάται μείωση της αρχικής δοσολογίας και ρύθμιση στη συνέχεια ώστε να υπάρχει αποτελεσματικότητα.

Για TCI, πρέπει να χρησιμοποιείται χαμηλότερος αρχικός στόχος 1,5 έως 4 ng/ml σε ASA III ή IV ασθενείς και ακολούθως να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παρούσα παράγραφο - *Καρδιοαναισθησιολογία*).

Αντενδείξεις

Δεδομένου ότι στη σύνθεση του προϊόντος περιέχεται γλυκίνη, το Ultiva αντενδείκνυται για επισκληρίδια και ενδοραχιαία χρήση (βλέπε παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ).

Το Ultiva αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο ανάλογο της φαιντανύλης, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Το Ultiva αντενδείκνυται να χρησιμοποιείται μόνο του για την πρόκληση αναισθησίας.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Ultiva θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα ειδικά εκπαιδευμένα στη χρήση των αναισθητικών και στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αποκατάστασης στο φυσιολογικό της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει την εγκατάσταση και την διατήρηση της βατότητας των αεροφόρων οδών. Η χορήγηση του Ultiva σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης από 3 ημέρες.

Ταχεία λήξη δράσης/μετάβαση σε άλλα αναλγητικά

Λόγω της ταχύτατης αποδρομής της δράσης του Ultiva δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του Ultiva. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Ultiva. Η πιθανότητα ανοχής, υπεραλγησίας και σχετικών αιμοδυναμικών μεταβολών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πριν από τη διακοπή του Ultiva οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά φάρμακα. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με ένα μακράς δράσης αναλγητικό. Η επιλογή του αναλγητικού, της δόσης και του χρόνου χορήγησης θα πρέπει να προγραμματίζεται και να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, το είδος της επέμβασης και το επίπεδο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Όταν άλλα οπιοειδή χορηγούνται στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή μετεγχειρητικής αναλγησίας, πρέπει πάντα να αξιολογείται το όφελος από την εξασφάλιση της έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής με αυτούς τους παράγοντες.

Διακοπή της θεραπείας

Σπανίως έχουν αναφερθεί συμπτώματα μετά την απότομη διακοπή του remifentanil περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η επαναχορήγηση και η σταδιακή μείωση της έγχυσης είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση του Ultiva σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών.

Μυϊκή δυσκαμψία - πρόληψη και αντιμετώπιση

Με τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να εμφανισθεί μυϊκή δυσκαμψία. Όπως και με άλλα οπιοειδή η συχνότητα της μυϊκής δυσκαμψίας σχετίζεται με τη δόσολογία και το ρυθμό χορήγησης. Επομένως, θα πρέπει να χορηγείται βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε χρόνο όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων.

Μυϊκή δυσκαμψία που προκαλείται από το remifentanil θα πρέπει να θεραπεύεται στο πλαίσιο της κλινικής κατάστασης του ασθενή με κατάλληλα υποστηρικτικά μέσα. Αν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας προκύψει υπερβολική μυϊκή δυσκαμψία, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών και / ή επιπροσθέτων υπνωτικών φαρμάκων. Μυϊκή δυσκαμψία που διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια χρήσης του remifentanil σαν αναλγητικό, αντιμετωπίζεται με τη διακοπή ή τη μείωση του ρυθμού της χορήγησης του remifentanil. Λύση της μυϊκής δυσκαμψίας μετά τη διακοπή έγχυσης remifentanil επέρχεται σε λίγα λεπτά της ώρας. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ένας ανταγωνιστής των

οπιοειδών, αυτό όμως δυνατόν να αντιστρέψει ή να μειώσει την αναλγητική δράση του remifentanil.

Αναπνευστική καταστολή - πρόληψη και αντιμετώπιση

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή, η έντονη αναλγησία συνοδεύεται από έκδηλη αναπνευστική καταστολή. Επομένως το remifentanil θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους όπου υπάρχει δυνατότητα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής. Χρειάζεται ειδική φροντίδα για τους ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του ρυθμού έγχυσης κατά 50% ή της προσωρινής διακοπής της έγχυσης. Σε αντίθεση με άλλα ανάλογα της φαιντανύλης, το remifentanil δεν έχει δείξει να προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια αναπνευστικής καταστολής ακόμη και μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Εν τούτοις, δεδομένου ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν τη μετεγχειρητική ανάνηψη, είναι σημαντικό να επιβεβαιώνεται ότι έχει επιτευχθεί η πλήρης αποκατάσταση και αυτόματη αναπνοή του ασθενούς πριν αποχωρήσει από το χώρο ανάρρωσης.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία οι οποίες σπάνια μπορεί να οδηγήσουν σε ασυστολία/καρδιακή ανακοπή (βλέπε παράγραφο 4 *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες* στο Φύλλο οδηγιών χρήσης και *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*) είναι δυνατόν να μειωθεί ελαττώνοντας το ρυθμό έγχυσης του Ultiva ή τη δόση των αναισθητικών που χορηγούνται ταυτόχρονα ή χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικούς ή αντιχολινεργικούς παράγοντες ανάλογα με τις ανάγκες.

Ασθενείς εξασθενημένοι με ελαττωμένο όγκο αίματος, υποτασικοί και ηλικιωμένοι μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις καρδιαγγειακές επιδράσεις του remifentanil.

Εξ αμελείας χορήγηση

Η ποσότητα του Ultiva που παραμένει στο νεκρό χώρο του καθετήρα, μπορεί να είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού, άπνοια και/ή μυϊκή ακαμψία όταν μέσω αυτού χορηγηθούν ενδοφλέβια υγρά ή άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με χορήγηση του Ultiva με καθετήρα ταχείας ενδοφλέβιας ροής ή μέσω ειδικού ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος απομακρύνεται όταν διακόπτεται η χορήγηση του Ultiva.

Νεογνά/βρέφη

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση σε νεογνά/βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης – Νεογνά/βρέφη (ηλικίας μικρότερης του 1 έτους*, και παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ).

Κατάχρηση Φαρμάκων

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είναι δυνατόν να προκαλέσει εξάρτηση.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το remifentanil δεν μεταβολίζεται από το ένζυμο χολινεστεράση πλάσματος, επομένως δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είτε χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση είτε με TCI μειώνει τις δόσεις των εισπνεόμενων και των ενδοφλέβιων αναισθητικών και των βενζοδιαζεπινών που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία (βλέπε *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*). Αν οι δόσεις των συγχχορηγούμενων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ δεν μειωθούν οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα.

Οι καρδιαγγειακές δράσεις του Ultiva (υπόταση και βραδυκαρδία – βλέπε παράγραφο 4 *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες* στο φύλλο οδηγιών χρήσης και *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*) μπορεί να επιταθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που καταστέλλουν τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, όπως β-αποκλειστές και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Το Ultiva θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν το remifentanil απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εν τούτοις, δεδομένου ότι τα ανάλογα της φαιντανύλης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και ουσίες σχετιζόμενες με το remifentanil βρέθηκαν στο γάλα ποντικών μετά από τη χορήγησή του, οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να ειδοποιούνται να διακόψουν τον θηλασμό για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του remifentanil.

Τοκετός

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση του remifentanil κατά τη διάρκεια του τοκετού και της καισαρικής τομής. Είναι γνωστό ότι το remifentanil διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και τα ανάλογα φαιντανύλης μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή στο νεογνό.

Υπερδοσολογία

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά, η υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με επέκταση των αναμενόμενων φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Δεδομένου ότι το Ultiva έχει πολύ μικρή διάρκεια δράσης, το ενδεχόμενο βλαβερών επιδράσεων λόγω υπερδοσολογίας περιορίζεται στο σύντομο χρονικό διάστημα αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη διακοπή του φαρμάκου είναι ταχεία με επαναφορά στη φυσιολογική κατάσταση εντός δέκα λεπτών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υποψίας υπερδοσολογίας, κάνετε τις ακόλουθες ενέργειες : διακοπή χορήγησης του Ultiva, διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών οδών, εφαρμογή υποστηρικτικής ή ελεγχόμενης αναπνοής με οξυγόνο και ικανοποιητική συντήρηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Αν η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας συνδυάζεται με μυϊκή δυσκαμψία μπορεί να χρειασθεί χορήγηση νευρομυϊκού αποκλειστού για να διευκολύνει την υποστηρικτική ή ελεγχόμενη αναπνευστική λειτουργία. Ενδοφλέβια διαλύματα και αγγειοσυσπαστικά για τη θεραπεία υπότασης και άλλα υποστηρικτικά μέσα είναι δυνατόν να χορηγηθούν.

Ενδοφλέβια χορήγηση ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών όπως η ναλοξόνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί σαν ειδικό αντίδοτο για να ρυθμίσει σοβαρή αναπνευστική καταστολή και μυϊκή δυσκαμψία. Η διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής μετά την υπερδοσολογία με Ultiva είναι απίθανο να υπερβεί τη διάρκεια δράσης του ανταγωνιστή των οπιοειδών.

Ασυμβατότητες

Το Ultiva θα πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα διαλύματα έγχυσης (βλέπε *Οδηγίες χρήσης / χειρισμού*).

Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα ή Lactated Ringer's και 5% ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης.

Το Ultiva δεν πρέπει να αναμειγνύεται με προποφόλη στο ίδιο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν συνιστάται η χορήγηση Ultiva στην ίδια ενδοφλέβια παροχή αίματος/ορού/πλάσματος, καθώς μη εξειδικευμένη εστεράση των προϊόντων αίματος μπορεί να οδηγήσει στην υδρόλυση του remifentanil στον ανενεργό του μεταβολίτη.

Το Ultiva δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες πριν την χορήγηση.

Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια:

1 mg φιαλίδια - 18 μήνες.

2 mg φιαλίδια - 2 χρόνια.

5 mg φιαλίδια - 3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος, έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα:

Όλες οι επιμιξεις του Ultiva injection με υγρά για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν αραιωμένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται,

Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Το Ultiva πρέπει να ετοιμάζεται για ενδοφλέβια χρήση προσθέτοντας, όπως πρέπει, 1, 2 ή 5 ml διαλύτη ώστε να παραχθεί ανασυσταθέν ένα διάλυμα, με συγκέντρωση 1mg/ml remifentanil. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και πρακτικά ελεύθερο άλλων υλικών. Μετά την ανασύσταση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν (όπου η συσκευασία το επιτρέπει) για προσμίξεις, αποχρωματισμό ή φθορά του περιέκτη. Το ανασυσταθέν προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν υλικό πρέπει να απορρίπτεται.

Το Ultiva δεν πρέπει να χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση χωρίς περαιτέρω διάλυση σε συγκεντρώσεις 20-250μg/ml (50μg/ml είναι η συνιστώμενη αραίωση για ενήλικες και 20-25μg/ml για παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω).

Το Ultiva δεν πρέπει να χορηγείται με TCI χωρίς περαιτέρω αραίωση (20 έως 50 μg/ml είναι η συνιστώμενη αραίωση για το TCI).

Η αραίωση εξαρτάται από τις τεχνικές δυνατότητες του συστήματος έγχυσης και της αναμενόμενες απαιτήσεις του ασθενούς.

Ένα από τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αραίωση:

Ενέσιμο ύδωρ.

Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%

Γλυκόζη 5% και ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%

Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%
Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45%

Μετά την αραίωση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν ώστε να σιγουρευτείτε ότι είναι διαυγές, άχρωμο, πρακτικά χωρίς προσμίξεις και ότι η συσκευασία δεν έχει φθορές. Κάθε διάλυμα όπου παρατηρηθούν τέτοια ελαττώματα πρέπει να απορρίπτεται.

Το Ultiva είναι συμβατό με τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια διαλύματα όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα.

Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα
Lactated Ringer's και ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το Ultiva είναι συμβατό με προποφόλη όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα.