

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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

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

Remifentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.

- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ultiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultiva
3. Como utilizar Ultiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ultiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Ultiva e para que é utilizado

Ultiva contém um medicamento chamado remifentanilo. Este pertence a um grupo de medicamentos conhecido como opioides, os quais são usados para alívio da dor. Ultiva difere de outros medicamentos deste grupo pelo seu rápido início de ação e muito curta duração de ação.

Ultiva é utilizado:

- para suprimir a dor antes e durante uma cirurgia
- para suprimir a dor enquanto está na Unidade de Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica (para doentes com idade igual ou superior a 18 anos).

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultiva

Não utilize Ultiva

- se tem alergia ao remifentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a análogos fentanílicos (medicamentos para alívio das dores que são semelhantes ao fentanilo e que são relacionados com a classe de medicamentos conhecidos como opioides).
- como injeção no canal medular.

- como medicamento único para indução da anestesia.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Ultiva.

Tome especial cuidado com Ultiva

- se tem alergia a outros medicamentos opioides, tais como morfina ou codeína.

- se sofre de deficiências do pulmão (poderá ser mais sensível a dificuldades respiratórias).

- se tem mais de 65 anos de idade, se está debilitado ou se tem o volume sanguíneo diminuído e/ou a pressão arterial baixa (é mais suscetível de sofrer perturbações cardíacas).

Se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ultiva.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Ultiva.

Informe o seu médico antes de utilizar remifentanilo se:

- Você ou alguém na sua família alguma vez abusaram ou foram dependentes de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais (“dependência”).

- Se for fumador(a).

- Se alguma vez tiver tido problemas com a sua disposição (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade), ou se tiver sido tratado por um psiquiatra para outras perturbações mentais.

Este medicamento contém remifentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode fazer com que o medicamento seja menos eficaz (você fica habituado a ele). Pode ainda levar a dependência e abuso, que podem resultar numa sobredosagem com risco para a vida. Caso tenha receio que possa tornar-se dependente de Ultiva, é importante que consulte o seu médico.

Foram ocasionalmente notificadas reações de privação, incluindo batimento cardíaco rápido, tensão arterial elevada e inquietude, quando o tratamento com este medicamento é interrompido de forma abrupta, particularmente quando o tratamento durou mais de 3 dias (ver também a Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis). Caso tenha estes sintomas, o seu médico poderá reintroduzir o medicamento e diminuir gradualmente a dose.

Outros medicamentos e Ultiva

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas ou medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- medicamentos para o seu coração ou para a pressão arterial, tais como bloqueadores beta ou bloqueadores dos canais de cálcio.

- Medicamentos para o tratamento da depressão, tais como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) e inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Não se recomenda a utilização destes medicamentos ao mesmo tempo que Ultiva, uma vez que estes podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, um problema de saúde com potencial risco para a vida.

A utilização concomitante de Ultiva e medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sonolência, dificuldade em respirar (depressão respiratória), coma, e pode representar um risco para a vida. Por este motivo, a utilização concomitante apenas deve ser considerada quando não são possíveis outras opções de tratamento. A utilização concomitante de opioides e de medicamentos para tratar a epilepsia, dor neurológica ou ansiedade (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e pode representar um risco para a vida.

Contudo, caso o seu médico prescreva Ultiva juntamente com medicamentos sedativos, a dose e duração do tratamento concomitante deve ser limitada pelo seu médico.

Informe o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que estiver a tomar, e siga exatamente a recomendação da dose feita pelo seu médico. Poderá ser útil informar amigos ou parentes para que estejam a par dos sinais e sintomas acima referidos. Contacte o seu médico quando sentir esses sintomas.

#### Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico avaliará o seu benefício face ao risco para o seu bebé de receber este medicamento enquanto estiver grávida.

Caso lhe seja dado este medicamento durante o trabalho de parto ou perto do parto, este pode afetar a respiração do seu bebé. Você e o seu bebé serão monitorizados para sinais de sonolência excessiva e dificuldade em respirar.

Após a administração deste medicamento, deverá interromper a amamentação por 24h. Se produzir qualquer leite durante este período, rejeite o leite e não o dê ao seu bebé.

#### Condução de veículos e utilização de máquinas

Se permanecer no hospital apenas durante o dia da administração do medicamento, o seu médico dir-lhe-á quanto tempo deve esperar antes de sair do hospital ou antes de conduzir um veículo. Pode ser perigoso conduzir pouco tempo após uma cirurgia.

Depois de lhe ter sido administrado Ultiva não deve beber álcool até estar totalmente recuperado.

Ultiva contém sódio

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

### 3. Como utilizar Ultiva

Não se espera que administre este medicamento a si próprio. Ser-lhe-á sempre administrado por uma pessoa qualificada para o fazer.

Ultiva pode ser administrado:

- como uma injeção única na sua veia
  - como uma perfusão contínua na sua veia. Neste caso o medicamento é-lhe administrado lentamente ao longo de um período de tempo mais prolongado.
- A forma como lhe é administrado o medicamento e a dose que vai receber dependerão:
- da cirurgia ou do tratamento que receber na Unidade de Cuidados Intensivos
  - de quanta dor estiver a sentir.

A dose varia de um doente para outro. Não é necessário ajuste da dose para doentes com problemas de fígado e rins.

Após a sua cirurgia

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver com dores. Se estiver com dores após a sua intervenção, eles poderão dar-lhe outros analgésicos.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas, incluindo anafilaxia: estas são raras (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) em pessoas a tomar Ultiva. Os sinais incluem:

- erupção da pele com inchaço e comichão (urticária)
- inchaço da face ou boca (angioedema) que causa dificuldade em respirar colapso.

Se notar algum destes sintomas contacte urgentemente um médico.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- dureza muscular (rigidez muscular)
- pressão arterial baixa (hipotensão)

- sentir-se enjoado (náuseas) ou estar enjoado (vômitos)

#### Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- ritmo cardíaco lento (bradicardia)
- respiração superficial (depressão respiratória)
- paragem temporária da respiração (apneia)
- comichão
- tosse

#### Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- deficiência em oxigénio (hipóxia)
- obstipação

#### Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar até 1 em 1.000 pessoas:

- ritmo cardíaco lento (bradicardia) seguido de ausência de ritmo cardíaco (assistolia/paragem cardíaca) em doentes a receber Ultiva com um ou mais medicamentos anestésicos

#### Outros efeitos indesejáveis

Ocorreram outros efeitos indesejáveis num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exata é desconhecida:

- necessidade física por Ultiva (dependência do medicamento) ou necessidade de aumento das doses ao longo do tempo para obter o mesmo efeito (tolerância ao medicamento)
- ataques (convulsões)
- um tipo de batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)
- Batimento cardíaco irregular (arritmia)
- Síndrome de privação (pode manifestar-se mediante a ocorrência dos seguintes efeitos indesejáveis: aumento da frequência cardíaca, tensão arterial elevada, sensação de inquietude ou agitação, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, calafrios, tremores e sudação)

#### Efeitos indesejáveis que pode ter após a sua cirurgia

Efeitos indesejáveis frequentes

- tremor
- pressão arterial alta (hipertensão)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

- dores

Efeitos indesejáveis raros

- sentir-se muito calmo ou sonolento

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se tornar incómodo, ou se detectar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 5. Como conservar Ultiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Quando Ultiva é reconstituído deve ser utilizado de imediato. Qualquer solução não utilizada não deve ser eliminada na canalização ou no lixo doméstico. O seu médico ou enfermeiro irão deitar fora qualquer medicamento que já não seja necessário. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Conservar na embalagem de origem com este folheto informativo.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ultiva

- A substância ativa é cloridrato de remifentanilo.
- Os outros excipientes são glicina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (poderá ser utilizado para ajuste do pH se necessário).
- Após reconstituição conforme o recomendado cada ml contém 1 mg de remifentanilo.

Qual o aspeto de Ultiva e conteúdo da embalagem

Ultiva está disponível nas seguintes dosagens:

Ultiva 1 mg é um pó liofilizado estéril, branco a branco amarelado, não pirogénico e sem conservantes para concentrado para solução injetável ou perfusão, em frasco para injetáveis de vidro de 3 ml.

Ultiva 2 mg é um pó liofilizado estéril, branco a branco amarelado, não pirogénico e sem conservantes para concentrado para solução injetável ou perfusão, em frasco para injetáveis de vidro de 5 ml.

Ultiva 5 mg é um pó liofilizado estéril, branco a branco amarelado, não pirogénico e sem conservantes para concentrado para solução injetável ou perfusão, em frasco para injetáveis de vidro de 10 ml.

O pó será misturado com um fluido apropriado antes de ser injetado (para mais detalhes ver Informação para os profissionais de saúde). Quando misturado para formar uma solução, Ultiva é límpido e incolor. Cada dosagem de Ultiva é fornecida em embalagens contendo 5 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Aspen Pharma Ireland Limited,  
One George's Quay Plaza,

Dublin 2,  
Irlanda

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com as seguintes denominações:

Ultiva: Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Luxemburgo, Holanda, Portugal, Espanha

Este folheto foi revisto pela última vez em Junho 2022

-----  
-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informação pormenorizada é favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Ultiva.

#### Posologia e modo de administração

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

A perfusão contínua de Ultiva tem de ser administrada por sistema de perfusão calibrado, num cateter intravenoso de fluxo rápido ou num cateter intravenoso exclusivo. Este cateter de perfusão deve estar ligado, ou junto, à cânula venosa e completamente cheio a fim de minimizar qualquer potencial espaço morto (ver Precauções especiais de eliminação e manuseamento para informação adicional e secção 6.6 do RCM para tabelas com exemplos de velocidades de perfusão por peso corporal para auxiliar a titular Ultiva de acordo com as necessidades anestésicas do doente).

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

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

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

#### Diluição

Ultiva pode ser novamente diluído após reconstituição. Para instruções sobre a diluição do medicamento antes de administração ver Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

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

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

#### Anestesia geral

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

#### Adultos

##### Administração por perfusão controlada manualmente

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

Tabela 1. Recomendações Posológicas para Adultos

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

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

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

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

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

Manutenção da anestesia em doentes ventilados: após intubação endotraqueal, a velocidade de perfusão de Ultiva deve ser reduzida, de acordo com a técnica anestésica, conforme indicado na Tabela 1. Devido ao rápido início e curta duração de ação de Ultiva, a velocidade de administração durante a anestesia pode ser titulada para cima, em aumentos de 25 a 100%, ou para baixo, em decréscimos de 25 a 50%, cada 2 a 5 minutos, para se obter o nível de resposta  $\mu$ -opioide desejado. Em resposta à anestesia ligeira, poderão administrar-se injeções suplementares por bólus, cada 2 a 5 minutos. Anestesia em doentes anestesiados, com respiração espontânea e via respiratória segura (por exemplo, anestesia com máscara laríngea): na anestesia a doentes com respiração espontânea e via respiratória segura é provável ocorrer depressão respiratória. É necessária especial atenção no ajuste da dose às necessidades do doente, podendo ser necessária ventilação assistida. A velocidade de perfusão inicial recomendada para suplemento da anestesia em doentes anestesiados com respiração espontânea é de 0,04 micrograma/kg/min titulada para o efeito. Foram estudadas velocidades de perfusão de 0,025 a 0,1 micrograma/kg/min.

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

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

Medicação concomitante: remifentanilo diminui a quantidade ou doses de anestésicos inalados, hipnóticos e benzodiazepinas requeridas para a anestesia (ver Interações medicamentosas e outras formas de interação).

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

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

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

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

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

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

Administração por perfusão com controlo assistido

Indução e manutenção da anestesia em doentes ventilados: Ultiva TCI deve ser utilizada em associação com um fármaco hipnótico por via intravenosa ou por inalação durante a indução e manutenção de anestesia em doentes adultos ventilados (ver Tabela 1). Em associação com estes fármacos, a analgesia adequada para indução de anestesia e cirurgia pode geralmente ser atingida com concentrações plasmáticas alvo de

remifentanilo no intervalo desde 3 até 8 ng/ml. Ultiva deve ser titulado conforme resposta individual do doente. Particularmente em procedimentos de estimulação cirúrgica podem ser necessárias concentrações plasmáticas alvo até 15 ng/ml.

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

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

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

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

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

Doentes pediátricos (1 a 12 anos de idade)

A administração concomitante de Ultiva com um agente anestésico intravenoso para indução da anestesia não foi estudada em detalhe pelo que não é recomendada. Ultiva por TCI não foi estudada em doentes pediátricos e por isso não se recomenda a sua administração nestes doentes. As seguintes doses de Ultiva são as recomendadas para manutenção da anestesia:

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

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

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

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

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

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

Normas para controlo de doentes no período pós-operatório imediato

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

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

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

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

### Anestesia na Cirurgia Cardíaca

Administração por perfusão controlada manualmente

Tabela 3. Recomendações Posológicas para Anestesia na Cirurgia Cardíaca

INDICAÇÃO	INJEÇÃO POR BÓLUS (micrograma /kg)	PERFUSÃO CONTÍNUA (micrograma /kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de perfusão padrão
Intubação	Não recomendada	1	-
Manutenção da anestesia			
• Isoflurano (dose inicial 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
• Propofol (dose inicial 50 micrograma/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Manutenção da analgesia pós-operatória, previamente à extubação	Não recomendada	1	0 a 1

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

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

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

posológicas relativas à utilização simultânea de remifentanilo com outros agentes hipnóticos para além dos listados no quadro (ver esta secção-Adultos – Medicação concomitante).

#### Normas para controlo de doentes no período pós-operatório

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

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

Normas para suspensão de Ultiva: devido ao muito rápido final de ação de Ultiva, foram notificados hipertensão, tremores e dores em doentes cardíacos imediatamente após a suspensão de Ultiva (ver secção 4 do Folheto informativo Efeitos indesejáveis possíveis). Para minimizar o risco destas ocorrências, deverá ser instituída analgesia alternativa adequada (como anteriormente descrito), previamente à suspensão da perfusão de Ultiva. A taxa de perfusão deve ser reduzida cerca de 25% em cada intervalo de 10 minutos, até a perfusão ser suspensa.

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

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

#### Administração por perfusão com controlo assistido

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

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

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

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

Doentes pediátricos (1 a 12 anos de idade)

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

Utilização em Cuidados Intensivos

Adultos

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

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

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

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

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

Tabela 4. Recomendações Posológicas para doentes em Cuidados Intensivos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Doentes pediátricos em cuidados intensivos

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

Doentes insuficientes renais em cuidados intensivos

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

Grupos de doentes especiais

Idosos (idade superior a 65 anos)

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

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

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

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

Doentes Obesos

Para perfusão controlada manualmente, recomenda-se que em doentes obesos a dose de Ultiva seja reduzida e baseada no peso corporal ideal, uma vez que a depuração e o

volume de distribuição do remifentanilo são melhor correlacionados com o peso corporal ideal do que com o peso corporal real.

Com o cálculo da massa magra corporal (MMC) utilizada no modelo Minto, a MMC é possível que seja subestimada em doentes do sexo feminino com um índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m<sup>2</sup> e em doentes do sexo masculino com IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. O remifentanilo por TCI deve ser titulado cuidadosamente relativamente à resposta individual para evitar subdosagem nestes doentes.

#### Compromisso Renal

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

#### Compromisso Hepático

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

#### Neurocirurgia

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

#### Doentes ASA III/IV

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

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

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

#### Contraindicações

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

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

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

#### Advertências e precauções especiais de utilização

Ultiva deve ser administrado apenas em ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular e por pessoas especificamente treinadas no uso de fármacos anestésicos e no reconhecimento e controlo dos efeitos adversos esperados de opioides potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca. Este treino deve incluir o estabelecimento e manutenção de uma via respiratória acessível e ventilação assistida. A utilização de Ultiva em doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica não é recomendada em tratamentos com duração superior a 3 dias.

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

#### Rápida reversão de ação/Transição para analgesia alternativa

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

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

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

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

#### Suspensão do tratamento e síndrome de privação

A administração repetida a intervalos curtos durante períodos prolongados pode resultar em síndrome de privação após o fim do tratamento. Têm sido notificados, ainda que não frequentemente, sintomas após a suspensão abrupta de remifentanilo que incluem taquicardia, hipertensão e agitação, particularmente depois de administrações prolongadas durante mais de 3 dias. Quando notificado, houve benefício na reintrodução e diminuição progressiva da perfusão. O uso de Ultiva em doentes ventilados mecanicamente na UCI não é recomendado para tratamento com duração superior a 3 dias.

#### Rigidez muscular - prevenção e controlo

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

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

#### Depressão respiratória - prevenção e controlo

Como com todos os opioides potentes, a analgesia profunda é acompanhada por depressão respiratória acentuada. Portanto, o remifentanilo deve ser usado apenas em

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

#### Efeitos cardiovasculares

O risco de efeitos cardiovasculares, tais como hipotensão e bradicardia, os quais poderão raramente evoluir para assístole e paragem cardíaca (ver secção 4 do Folheto informativo e Interações medicamentosas e outras formas de interação), poderão ser reduzidos por diminuição da velocidade de perfusão de Ultiva ou da dose de anestésicos concomitantes ou por utilização de fluidos intravenosos, agentes vasopressores ou anticolinérgicos, conforme apropriado.

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

#### Administração inadvertida

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

#### Recém-nascidos/lactentes

Os dados disponíveis para a utilização em recém-nascidos e lactentes com idade inferior a 1 ano são limitados (ver Posologia e modo de administração - Recém-nascidos/lactentes (idade inferior a 1 ano) e secção 5.1 do RCM).

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

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

## Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

Os efeitos cardiovasculares de Ultiva (hipotensão e bradicardia – ver secção 4 do Folheto informativo e Advertências e precauções especiais de utilização), podem ser exacerbados em doentes em tratamento concomitante com fármacos depressores cardíacos, tais como beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

## Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

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

### Amamentação

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

#### Trabalho de parto e parto

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de remifentanilo durante o trabalho de parto e cesariana.

O remifentanilo atravessa a barreira placentária e os análogos fentanílicos podem causar depressão respiratória na criança. Caso o remifentanilo seja assim mesmo administrado, a doente e o recém-nascido devem ser monitorizados para sinais de sedação excessiva ou depressão respiratória (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização).

#### Sobredosagem

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

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

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

#### Incompatibilidades

Ultiva deve ser reconstituído e diluído apenas com as soluções de perfusão recomendadas (ver Precauções especiais de eliminação e manuseamento).

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

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

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

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

Prazo de validade

Frasco para injetáveis

Ultiva 1 mg – 18 meses;

Ultiva 2 mg – 2 anos;

Ultiva 5 mg – 3 anos.

Solução reconstituída:

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

Solução diluída:

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

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Após reconstituição, Ultiva não deve ser administrado por perfusão controlada manualmente, sem ser diluído até concentrações de 20 a 250 micrograma/ml (a diluição

recomendada para adultos é de 50 micrograma/ml e 20-25 micrograma/ml para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano).

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

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

Deve ser utilizado um dos seguintes fluidos para administração intravenosa:

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

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

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

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

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