

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ultiva 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Ultiva 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Ultiva 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

remifentaniili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ultiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Ultivaa
3. Miten Ultivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ultivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ultiva on ja mihin sitä käytetään

Ultiva sisältää remifentaniili-nimistä lääkeainetta. Se kuuluu opioidien lääkeaineryhmään, johon kuuluvia lääkkeitä käytetään kivunlievitykseen. Ultiva eroaa muista tämän lääkeaineryhmän lääkkeistä siten, että sen vaikutus alkaa erittäin nopeasti ja vaikutus on hyvin lyhytkestoinen.

Ultivaa käytetään:

- kivunlievitykseen ennen leikkausta ja sen aikana
- kivunlievitykseen hengityskonehoidon aikana tehohoidossa (18-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Ultivaa

Älä käytä Ultivaa

- jos olet allerginen remifentaniilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen fentanyylialoigeille (kipulääkkeitä, jotka ovat samankaltaisia kuin fentanyyli ja jotka ovat sukua opioidien lääkeryhmälle)
- injektiona selkäydinkanavaan
- ainoana lääkkeenä anestesian aloituksessa.

➔ Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Ultivaa.

Varoitukset ja varoimet

Ole erityisen varovainen Ultivan suhteen

- jos olet allerginen jollekin opioideihin kuuluvalle lääkeaineelle, kuten morfiinille tai kodeiinille
- jos keuhkojesi toiminta on heikentynyt (saatat olla herkempi saamaan hengitysvaikeuksia)
- jos olet yli 65-vuotias, heikkokuntoinen tai veritilavuutesi on pienentynyt ja/tai sinulla on matala verenpaine (olet herkempi saamaan sydänhäiriöitä).

→ Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Ultivaa.

Muut lääkevalmisteet ja Ultiva

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **muita lääkkeitä** tai aloitat uusien lääkkeiden käytön. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Eriytyisen tärkeää on kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät

- sydän- tai verenpainelääkkeitä, kuten beetasalpaajia tai kalsiuminsalpaajia.

Ultiva-valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää uneliaisuuden, hengitysvaikeuksien (hengityslaman) ja kooman riskiä, ja voi olla hengenvaarallista. Siksi samanaikaista käyttöä tulee harkita vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole.

Jos lääkäri kuitenkin määrää Ultiva-valmistetta samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, annosta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava.

Kerro lääkärille kaikista käyttämistäsi rauhoittavista lääkkeistä, ja noudata lääkärin annossuosituksia tarkasti. Voi olla hyödyllistä kertoa ystäville tai sukulaisille edellä kuvatuista oireista, joita on syytä tarkkailla. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy tällaisia oireita.

Ultiva alkoholin kanssa

Saatuasi Ultivaa sinun ei pidä juoda alkoholia ennen kuin olet täysin toipunut.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai imetät tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Lääkäri arvioi lääkkeestä saamasi hyödyn verrattuna lääkkeen käytöstä raskauden aikana lapsellesi aiheutuvaan riskiin.

Rintaruokinta on lopetettava 24 tunnin ajaksi tämän lääkkeen käytön jälkeen. Tänä aikana rinnoista lypsetty maito on hävitettävä eikä sitä saa antaa lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos viivyt sairaalassa vain päivän, lääkäri kertoo sinulle, milloin voit lähteä sairaalasta tai ajaa autoa. Autolla-ajo liian pian leikkauksen jälkeen voi olla vaarallista.

Lääke voi heikentää kykyä kuljettaa moottoriajoneuvoa tai tehdä tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä. On omalla vastuullasi arvioida, pystytkö näihin tehtäviin lääkehoidon aikana. Lääkkeen vaikutuksia ja haittavaikutuksia on kuvattu muissa kappaleissa. Lue koko pakkauseloste opastukseksi. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet epävarma.

Ultiva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ultivaa käytetään

Sinun ei oleteta koskaan itse antavan tätä lääkettä itsellesi. Sen antaa sinulle aina henkilö, jolla on siihen vaadittavat oikeudet.

Ultiva voidaan antaa:

- yksittäisenä injektiona laskimoon
- jatkuvana infuusiona laskimoon. Tällöin lääke annetaan sinulle hitaasti pidemmän ajan kuluessa.

Lääkkeen antotapa ja annos riippuvat:

- toimenpiteestä tai annettavasta tehohoidosta
- kivun voimakkuudesta.

Annostus on potilaskohtainen. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä.

Toimenpiteen jälkeen

- ➔ Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on kipuja. Jos sinulla on kipuja toimenpiteen jälkeen, he voivat antaa sinulle muita kipulääkkeitä.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksia: Nämä ovat harvinaisia (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä tuhannesta) Ultivaa käyttävillä henkilöillä. Oireita ovat

- koholla oleva kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- kasvojen ja suun turpoaminen (angioedeema), josta aiheutuu hengitysvaikeuksia
- tajunnanmenetys.

- ➔ Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli 1 henkilöllä kymmenestä:**

- lihasjäykkyys
- matala verenpaine (hypotensio)
- pahoinvointi tai oksentelu.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **alle 1 henkilöllä kymmenestä:**

- sydämen harvalyöntisyys (bradykardia)
- pinnallinen hengitys (hengityslama)
- tilapäinen hengityskatkos (apnea)
- kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **alle 1 henkilöllä sadasta:**

- hapenpuute (hypoksia)
- ummetus.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **alle 1 henkilöllä tuhannesta:**

- sydämen harvalyöntisyys (bradykardia), jota seuraa johtoratakatkos (sydämenpysähdys) potilailla, jotka saavat Ultivaa yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.

Muut haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia on esiintynyt hyvin pienellä määrällä ihmisiä, mutta tarkkaa esiintymistiheyttä ei tiedetä:

- fyysinen tarve saada Ultivaa (lääkeriippuvuus) tai tarve suurentaa annosta ajan mittaan, jotta saavutetaan sama teho (lääketoleranssi)
- (epileptinen) kohtaus
- tietynlainen epäsäännöllinen sydämen rytmi (eteis-kammiokatkos).

Haittavaikutukset, joita saattaa esiintyä toimenpiteen jälkeen

Yleiset haittavaikutukset

- vilunväristykset
- korkea verenpaine (hypertensio).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- kivut.

Harvinaiset haittavaikutukset

- rauhallisuuden tai uneliaisuuden tunne.

Muut haittavaikutukset, joita esiintyi erityisesti, kun Ultiva-hoito lopetettiin äkillisesti vähintään kolme päivää jatkuneen pitkitetyn annostelun jälkeen

- sydämen tiheälyöntisyys (takykardia)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- rauhattomuus (agitaatio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Ultivan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Kun Ultiva on saatettu käyttökuntoon, se pitää käyttää välittömästi. Käyttämätöntä välikonsentraattiliuosta ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri tai sairaanhoitaja hävittää käyttämättä jääneen lääkkeen. Näin menetellen suojellaan luontoa.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa tämän pakkausselosteen kanssa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ultiva sisältää

- Vaikuttava aine on remifentaniilihydrokloridi.
- Muut aineet ovat glysiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (tarvittaessa pH:n säätöön sopivaan arvoon).
- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ohjeiden mukaisesti yksi ml sisältää 1 mg remifentaniilia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot (-koot)

Ultiva on saatavana seuraavina vahvuuksina:

- 1 mg Ultiva on steriili, pyrogeeniton, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten 3 ml:n lasisessa injektiopullossa.
- 2 mg Ultiva on steriili, pyrogeeniton, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten 5 ml:n lasisessa injektiopullossa.
- 5 mg Ultiva on steriili, pyrogeeniton, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten 10 ml:n lasisessa injektiopullossa.

Kuiva-aine sekoitetaan sopivaan liuokseen ennen injektion antoa (ks. tarkemmat tiedot kohdasta Tiedot hoitoalan ammattilaisille). Liuottamisen jälkeen Ultiva on kirkas ja väritön liuos. Kaikkia Ultivan vahvuuksia on saatavana 5 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti.
Tel: +358 974 790 156

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Parma, Italia

tai

Aspen Pharma Ireland Limited, One George's Quay Plaza, Dublin 2, Irlanti

Tällä lääkevalmistella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Ultiva: Alankomaat, Belgia, Espanja, Italia, Itävalta, Kreikka, Luxemburg, Portugali, Ranska, Saksa, Suomi, Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 17.10.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kotisivuilta.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tarkista yksityiskohtaiset tiedot Ultivan valmisteyhteenvedosta.

Annostus ja antotapa

Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saavat antaa potilaalle vain anestesiateamien ja erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset

elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoimna pitäminen sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Jatkuvat Ultiva-infuusiot on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeasti virtaavaan i.v.-tippaan tai erilliseen i.v.-letkuun. Tämä infuusiolaitteisto on kytkettävä suoraan kanyyliin tai lähelle sitä, ja varmistettava että kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi. (ks. Erityiset varoitimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet sekä valmisteyhteenvedon kohdan 6.6 taulukot, joissa on esimerkkejä painonmukaisista infuusionopeuksista Ultivan titraamiseksi potilaan anestesia- ja analgesiatarpeiden mukaan).

Ultiva voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiolaitetta, johon sisältyy Mintonin farmakokineettinen malli, jossa on iän ja rasvattoman ruumiinpainon kovariaatit (lean body mass, LBM) (Anesthesiology 1997; 86:10-23).

On huolehdittava siitä, etteivät infuusioletkut rikkoudu tai irtoa sekä siitä, että jäljelle jäänyt Ultiva poistetaan huolellisesti letkuista käytön jälkeen (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

Ultiva on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon; sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. Vasta-aiheet).

Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu Ultivan välikonsentraattiliuos voidaan laimentaa edelleen. Ks. kohdasta Erityiset varoitimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Manuaalisesti ohjattua infuusiota varten Ultiva voidaan laimentaa pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (aikuisille suositeltava laimennos on 50 mikrog/ml ja 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille 20–25 mikrog/ml).

Tavoitepitoisuusinfuusiota varten Ultivan suositeltu laimennos on 20–50 mikrog/ml.

Yleisanestesia

Ultivan käyttö on sovittava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

Aikuiset

Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto aloitusinjektio/infuusionopeuksista ja annosrajoista:

Taulukko 1. Annostusohjeet aikuisille

KÄYTTÖAIHE	BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO mikrog/kg/min	
		aloitusnopeus	annosrajat
Anestesian induktio	1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestäväenä boluksena)	0,5–1	-
Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla - N ₂ O (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
- Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
- Propofoli (aloitus-	0,5–1	0,25	0,05–2

annos 100 mikrog/kg/min)			
-----------------------------	--	--	--

Induktiona annettava hidas Ultiva-bolusinjektio pitää antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina annoksina anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa edellä esitetyn mukaisesti, jotta vältetään hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen (ks. kohta Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet).

Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden kuin taulukossa 1 mainittujen nukutusaineiden kanssa ei ole.

Anestesian induktio: Ultivaa annetaan anestesian induktioon yhdessä tavanomaisten nukutusaineannosten (propofoli, tiopentaali tai isofluraani) kanssa. Ultiva voidaan antaa infuusionopeudella 0,5–1 mikrog/kg/min joko käyttäen hidasta aloitusbolusinjektiota 1 mikrog/kg annettuna 30 sekunnin aikana tai ilman bolusinjektiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan tehdä vasta 8–10 minuutin kuluttua Ultiva-infuusion aloittamisesta, bolusinjektiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeutta pitää vähentää, käytetyn anestesianteekniikan mukaisesti, kuten taulukossa 1 on esitetty. Koska Ultivan vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana lisätä 25–100 %:n lisäyksin tai vähentää 25–50 %:n pienennyksin joka 2.–5. minuutti halutun μ -opioidivasteen saavuttamiseksi. Kevyen anestesian yhteydessä lisäbolusinjektioita voidaan antaa joka 2.–5. minuutti.

Anestesia spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu (esim. kurkunpäänaamarin avulla): Hengityksen lamaantuminen on todennäköistä spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla, joiden hengitystie on varmistettu. Annos on säädettävä erityisen huolellisesti potilaan vaatimusten mukaan, ja koneellista hengitystä voidaan tarvita. Suositeltu vasteen mukainen aloitusinfuusionopeus täydentävänä analgeettina spontaanisti hengittävillä anestesiapotilaille on 0,04 mikrog/kg/min. Annos sovitetaan haluttuun vasteeseen. Infuusionopeuksia 0,025–0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioiden antamista spontaanisti hengittävillä anestesiapotilaille ei suositella.

Ultivaa ei pidä käyttää analgeettina toimenpiteissä, joissa potilas on tajuissaan, tai joissa potilaan hengitystä ei tueta toimenpiteen aikana.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien sekä bentsodiatsepiinien määrää (ks. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Seuraavien anestesiassa käytettävien aineiden tarve on vähentynyt jopa 75 %, kun niitä on käytetty samanaikaisesti remifentaniilin kanssa: isofluraani, tiopentaali, propofoli ja tematsepaami.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille suoritetaan kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimitehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Jos pitempivaikutteista analgesiaa ei ole saavutettu ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista, Ultivan antamista voidaan joutua jatkamaan analgesian ylläpitämiseksi välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana, kunnes pitkävaikutteinen analgeetti saavuttaa täyden tehonsa.

Ohjeet käytöstä koneellisesti ventiloiduille tehohoitoпотilaille on esitetty kohdassa Käyttö tehohoidossa.

Spontaanisti hengittävillä potilailla Ultivan infuusionopeutta pitää ensin vähentää nopeuteen 0,1 mikrog/kg/min. Infuusionopeutta voidaan tämän jälkeen joko lisätä tai vähentää, mutta korkeintaan 0,025 mikrog/kg/min joka viides minuutti, potilaan analgesiatason ja hengitystiheyden mukaan. Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on kaikki tarvittavat välineet hengityksen ja sydämen toiminnan seuraamiseen ja tukemiseen, sellaisten henkilöiden välittömässä valvonnassa, jotka ovat saaneet erityiskoulutuksen voimakkaiden opioidien hengitysvaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon.

Ultivan käyttöä bolusinjektioina ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Antotapa tavoitepitoisuusinfuusion käytössä

Anestesian induktio ja ylläpito ventiloiduilla potilailla: Ultivan TC-infuusiota pitää käyttää yhdessä laskimoon annettavan tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloiduilla aikuispotilailla (ks. taulukko 1). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniilin tavoitepitoisuudella 3–8 ng/ml. Ultiva pitää titrata potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen voimakkaasti stimuloivien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita remifentaniilipitoisuus 15 ng/ml.

Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkitsevästi anestesian ylläpitoon vaadittavan hypnootin määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten kuten hypotension ja bradykardian lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 1).

Manuaalisesti ohjatulla infuusiolla saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. taulukko 11 valmisteyhteenvedon kohdassa 6.6.

Koska Ultivan TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella anestesiaan potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä postoperatiivinen analgesia pitää aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona - Lääkkeen annon lopettaminen).

Koska Ultivan TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunhoitoon.

Lapsipotilaat (1–12 vuotta)

Ultivan samanaikaista käyttöä induktioaineiden kanssa ei ole tutkittu tarkemmin, eikä sitä sen vuoksi suositella.

Ultivan käyttöä TC-infuusiona ei ole tutkittu lapsipotilailla ja sen vuoksi sitä ei suositella tälle potilasryhmälle. Ultivaa suositellaan seuraavin annoksina anestesian ylläpitoon.

Taulukko 2. Annostusohjeet lapsipotilaille (1–12-vuotiaille)

*Samanaikainen anestesia-aine	Bolusinjektio mikrog/kg	Jatkuva infuusio mikrog/kg/min	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset

			ylläpito- nopeudet
Halotaani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–0,9
Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06–0,9

* annettuna samanaikaisesti typpioksidin/happiseoksen kanssa suhteessa 2:1

Bolusinjektiona Ultiva tulee antaa **vähintään 30 sekunnin kestoisena**. Kirurgista toimenpidettä ei saa aloittaa ennen kuin Ultiva-infuusion aloittamisesta on kulunut vähintään 5 minuuttia, jos samanaikaista bolusannosta ei ole annettu. Kun Ultivaa annetaan yksinomaan typpioksidin (70 %) kanssa, tyypillisten ylläpitoinfuusionopeuksien tulisi olla 0.4–3 mikrog/kg/min, ja vaikka asiaa ei olekaan erityisesti tutkittu, aikuisista saadut tiedot viittaavat siihen, että 0,4 mikrog/kg/min on sopiva aloitusnopeus. Lapsipotilaita pitää seurata, ja annos titrata kirurgisen toimenpiteen edellyttämän sopivan anestesiaisyvyyden mukaiseksi.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania pitää antaa edellä mainitun suosituksen mukaisesti liiallisten hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, välttämiseksi. Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. kohta Aikuiset – samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista:

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta vaikutusta ei ole enää jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta)

Remifentaniilista on vähän kliinistä tutkimuskokemusta vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla, ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä/pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.2). Koska käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi kliinistä tietoa, Ultivan antoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentaniilista on vähän kliinistä tutkimuskokemusta pikkulasten laskimoanestesiassa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat kuitenkin riittämättömät annossuosituksen antamista varten.

Anestesia sydänkirurgisilla potilailla

Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukko 3. Annostusohjeet sydänkirurgiassa

KÄYTTÖAIHE	BOLUS-INJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset infuusionopeudet
Intubaatio	Ei suositella	1	--
Anestesian ylläpito			
• Isofluraani (aloitusannos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003-4
• Propofoli (aloitusannos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Postoperatiivisen analgesian jatkaminen, ennen ekstubointia	Ei suositella	1	0–1

Anestesian induktio: Toivotun anestesia-tyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen Ultivaa pitää antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Ultivan bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalisen intubaatio saa tehdä aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

Anestesian ylläpito: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeus pitää titrata potilaan tarpeen mukaisesti. Tarpeen mukaan voidaan myös antaa lisäbolusannoksia. Riskiryhmiin kuulville sydänpotilaille, kuten sellaisille, joiden sydämen kammiot toimivat huonosti tai joille tehdään läppäleikkaus, saa antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos. Nämä annossuositukset sopivat myös hypotermiassa tehtävän kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.2).

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa kuten edellä olevassa taulukossa on suositeltu, jotta hemodynaamisten vaikutusten kuten hypotension ja bradykardian lisääntyminen voidaan välttää. Remifentaniilin samanaikaisesta käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole annossuosituksia (ks. kohta Aikuiset – Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan postoperatiivista hoitoa varten

Ultivan annon jatkaminen postoperatiivisesti analgesian ylläpitoa varten ennen ekstubaatiota: Potilasta heräämään siirrettäessä on suositeltavaa, että Ultivan infuusionopeus pidetään samana kuin leikkauksen loppuajaksi. Heräämössä potilaan analgesian ja sedaation tasoa on seurattava huolellisesti ja Ultivan infuusionopeus on sovittava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaiseksi (ks. kohta Käyttö tehohoidossa).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä. Ennen kuin Ultivan anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa, jotta nämä valmisteet ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Sen vuoksi on suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin potilas irrotetaan respiraattorista.

Ultivan annon lopettaminen: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja kipuja on raportoitu sydänpotilailla välittömästi Ultivan annon lopettamisen jälkeen (ks. pakkausselosteen kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Jotta näiden esiintymisen riski voitaisiin

minimoida, on varmistettava riittävä vaihtoehtoinen analgesia (ks. edellä) ennen kuin Ultiva-infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka.

Kun potilas irrotetaan respiraattorista, Ultiva-infuusiota ei pidä lisätä, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla. On suositeltavaa, että hemodynaamiset muutokset kuten hypertensio ja takykardia hoidetaan asiaankuuluvilla muilla lääkkeillä.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

Antotapa TC-infusiona

Anestesian induktio ja ylläpito: Ultivan TC-infuusiota tulisi käyttää yhdessä laskimoon annettavan tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloituilla aikuispotilailla (ks. Taulukko 3). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla, jotka vastaavat suurimpia yleisanestesiassa käytettäviä arvoja. Kun remifentaniili on titrattu potilaan yksilöllisen vasteen mukaiseksi, kliinisissä tutkimuksissa on todettu jopa 20 ng/ml:n pitoisuuksia veressä. Remifentaniili vähentää edellä mainittuina suositusannoksina merkitsevästi anestesian ylläpitoon tarvittavan hypnootin määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia pitää antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 3 ja kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Manuaalisesti ohjatun infuusion seurauksena saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. taulukko 11 valmisteyhteenvedon kohdassa 6.6.

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeen annon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen: Kirurgisen toimenpiteen lopussa kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta pienennetään, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 ng/ml. Kuten manuaalisesti ohjatun infuusionkin yhteydessä, postoperatiivinen analgesia pitää aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta Antotapa manuaalisesti ohjattuna infusiona – Lääkkeen annon lopettaminen).

Koska saatavilla ei ole riittävästi tietoa, Ultivan TCI-käyttöä ei suositella postoperatiiviseen kivunhoitoon.

Pediatriset potilaat (1–12-vuotiaat)

Annostusohjeita ei voida antaa Ultivan käytöstä sydänkirurgiassa, koska saatavilla ei ole riittävästi tietoa.

Käyttö tehohoidossa

Aikuiset

Ultivaa voidaan käyttää analgesian aikaansaamiseksi koneellisesti ventiloituilla tehohoitopotilailla. Sedatiivisia valmisteita tulee lisätä tarpeen mukaan.

Ultivan turvallisuus ja teho on osoitettu hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Ultivaa on annettu jopa kolmen päivän ajan (ks. kohta Tehohoitopotilaat joiden munuaistoiminta on heikentynyt ja valmisteyhteenvedon kohta 5.2). Sen vuoksi Ultivan käyttöä ei suositella kolmea päivää pitempään.

Ultivan käyttöä TC-infusiona ei ole tutkittu tehohoitopotilailla ja sen vuoksi sitä ei suositella tälle potilasryhmälle.

On suositeltavaa, että Ultivan aloitusnopeus on aikuisilla 0,1–0,15 mikrog/kg/min (6–9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus pitää titrata 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksiin, jotta saavutetaan toivottu analgesia. Annosten sovittamisen välin pitää olla vähintään 5 minuuttia. Potilasta pitää seurata säännöllisesti, ja Ultivan infuusionopeutta muuttaa tarpeen mukaan. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) ja sedaatio on tarpeen, on suositeltavaa aloittaa annostelu jollain sopivalla sedatiivisella lääkeaineella (ks. jäljempänä). Kyseisen valmisteen annos on titrattava toivotun sedaation saavuttamiseksi. Jos lisäanalgesia on tarpeen, Ultivan infuusionopeutta voidaan lisätä 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksiin.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyyppillisestä annosvälistä analgesian aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 4. Annostusohjeet tehohoidossa

JATKUVA INFUUSIO mikrog/kg/min (mikrog/kg/h)	
Aloitusnopeus	Vaihteluväli
0,1–0,15 (6–9)	0,006–0,74 (0,38–44,6)

Ultivan bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Ultivan käyttö vähentää kaikkien muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivisten lääkeaineiden annostustarvetta. Taulukossa 5 on tyyppisiä sedatiivisten lääkeaineiden aloitusannoksia, jos näitä tarvitaan.

Taulukko 5. Sedatiivisten lääkkeiden suositeltuja aloitusannoksia

Lääkeaine	Bolus (mg/kg)	Infuusio (mg/kg/h)
Propofoli	ad 0,5	0,5
Midatsolaami	ad 0,03	0,03

Jotta eri lääkeaineiden erillinen titraus on mahdollista, sedatiivisia aineita ei pidä sekoittaa keskenään samaan infuusiopussiin.

Lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia toimenpiteitä:

Ultivan infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä, jotta saavutetaan lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia ja/tai kivuliaita toimenpiteitä kuten endotrakeaalinen imu, haavan sidonta ja fysioterapia. On suositeltavaa ylläpitää vähintään 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) infuusionopeutta ainakin 5 minuutin ajan ennen ärsykeitä aiheuttavan toimenpiteen aloittamista. Jos lisäanalgesiatarve on odotettavissa tai se on olemassa, Ultivan annosta voidaan suurentaa 25–50 %:n lisäyksiin 2–5 minuutin välein. Ärsykeitä aiheuttavien toimenpiteiden aikana keskimääräiset infuusionopeudet lisäanalgesian saavuttamiseksi ovat olleet 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/h), enintään 0,74 mikrog/kg/min (45 mikrog/kg/h).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan annon lopettamista:

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä infuusion kestosta riippumatta. Ultivan annon jälkeen toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi ennen Ultivan

annon lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkkeitä, jotta hyperalgesia ja siihen liittyvät hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Nämä lääkkeet on annettava riittävän ajoissa, jotta ne ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Analgesiavaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset oraaliset, laskimoon annettavat tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse. Nämä eri lääkkeet on aina titrattava potilaan tarpeen mukaan, kun Ultiva-infuusiota pienennetään. On suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin Ultivan anto lopetetaan.

μ-opioidiagonistien pitkäaikaisen annon yhteydessä aikaa myöten kehittyvä toleranssi on mahdollinen.

Ohjeet ekstubaatiota ja Ultivan annon lopettamista varten:

Jotta voidaan varmistaa miellyttävä palautuminen Ultiva-pohjaisesta lääkityksestä, on suositeltavaa titrata Ultivan infuusionopeus asteittain annokseen 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) yhden tunnin kuluessa ennen ekstubaatiota.

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta pitää vähentää 25 %:n pienennyksin vähintään 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas irrotetaan respiraattorista, Ultiva-infuusiota ei pidä lisätä, ja annosta saa titrata vain pienemmäksi. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Ultivan annon lopettamisen jälkeen i.v.-kanyyli pitää puhdistaa tai poistaa, jotta estetään myöhempi tahaton lääkkeen anto (ks. myös kohta Tahaton lääkkeen antaminen).

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

Tehohoidossa olevat lapsipotilaat

Tällaisista potilaista ei ole tietoja saatavilla.

Tehohoitopotilaat joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Edellä mainittuihin suositusannoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, karboksyylilihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienenee (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.2).

Erityiset potilasryhmät

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Yleisanestesia: Yli 65-vuotiaille annettavan remifentaniilia loitusannoksen pitää olla puolet suositellusta aikuisten annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyneitä herkkyttä remifentaniilin farmakologisille vaikutuksille. Tämä annoksen sovittaminen koskee kaikkia anestesiavaiheita, induktiota, ylläpitoa ja postoperatiivista analgesiaa.

Kun Ultivaa annetaan TC-infusiona, alkutavoitepitoisuuden pitää olla 1,5–4 ng/ml, koska iäkkäät potilaat ovat herkempiä Ultivan vaikutuksille. Sen jälkeen annos titrataan vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. Annostusohjeet sydänkirurgiassa).

Tehohoito: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. Käyttö tehohoidossa).

Ylipainoiset potilaat

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infuusiota suositellaan, että ylipainoisten potilaiden Ultiva-annosta pienennetään ja että se perustuu ihannepainoon, koska tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa rasvatonta ruumiinpainoa (lean body mass, LBM), jota käytetään Minto-mallissa, se yleensä aliarvioidaan naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on suurempi kuin 35 kg/m^2 , ja miespotilailla, joiden BMI on yli 40 kg/m^2 . Jotta aliannostus voidaan näillä potilailla välttää, remifentaniilin TC-infuusio pitää titrata huolellisesti yksilöllisen vasteen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, tehohoitopotilaat mukaan lukien.

Maksan vajaatoiminta

pienellä määrällä maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tehdyt tutkimukset eivät anna aiheutta erityisiin annosten muutoksiin. Potilaat, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voivat kuitenkin olla jonkin verran herkempiä remifentaniilin hengitystä salpaavalle vaikutukselle (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

Neurokirurgia

Neurokirurgisista potilaista saatu suppea kokemus on osoittanut, että erityisiä annostusohjeita ei ole tarvetta antaa.

ASA III/IV -potilaat

Yleisanestesia: Ultivan antamisessa ASA III/IV -potilaille on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, koska voimakkaiden opioidien hemodynaamiset vaikutukset ovat heillä todennäköisesti voimakkaammat. Sen vuoksi näiden potilaiden hoidossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä sekä hoitovasteen seurantaa. Tiedot lapsipotilaista ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä tulee ASA III/IV -potilailla pitää käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta välillä $1,5\text{--}4 \text{ ng/ml}$ ja titrata sen jälkeen vasteen mukaan.

Anestesia sydänkirurgiassa: Aloitusannoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. yllä Annostusohjeet sydänkirurgiassa).

Vasta-aiheet

Koska Ultiva-valmisteessa on glysiiniä, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.3).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentanyylianalogeille tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ultivaa ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa hoitotiloissa, joissa on täydellinen hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saavat antaa vain anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan voimakkaiden opioidien

odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinnapito sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Koneellisesti ventiloitujen tehohoitopotilaiden Ultiva-hoidon pituus ei saisi ylittää kolmea päivää.

Potilaat, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muihin luokkiin kuuluville opioideille, saattavat saada yliherkkyyksireaktion Ultivan annon seurauksena. Näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta ennen Ultivan antoa (ks. Vasta-aiheet).

Vaikutuksen nopea loppuminen/siirtyminen vaihtoehtoiseen analgesiaan

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei ole enää jäljellä. Potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. Toleranssin, hyperalgesian ja siihen liittyvien hemodynaamisten muutosten mahdollisuus on otettava huomioon, kun Ultivaa käytetään tehohoidossa. Ennen Ultivan lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkkeitä. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmisteen valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan. Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Ultiva-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslaman, kooman tai kuoleman. Näiden riskien takia tällaisten sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö pitää rajoittaa potilaisiin, joille ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Jos Ultiva-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä.

Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa, että potilaita ja heidän hoitajiaan kehoitetaan tarkkailemaan tällaisten oireiden ilmaantumista (ks. valmisteyhteenvedon kohta *Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*).

Hoidon keskeyttäminen

Remifentaniilihoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä on raportoitu harvoin sydämen tiheälyöntisyyttä, verenpaineen kohoamista ja agitaatiota erityisesti yli kolme päivää jatkuneen hoidon yhteydessä. Näissä tapauksissa infuusion uudelleenaloittamisesta ja asteittaisesta vähentämisestä on ollut hyötyä. Hengityskoneessa oleville tehohoitopotilaille Ultivaa ei suositella käytettäväksi yli kolmen päivän ajan.

Lihaskäykkyyden estäminen ja hoito

Suositteluilllakin annoksilla saattaa esiintyä lihaskäykkyyttä. Kuten muidenkin opioidien käytössä, lihaskäykkyyden esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi hitaat bolusinjektiot pitää antaa vähintään 30 sekunnin kestoisina.

Remifentaniilin aikaansaamaa lihaskäykkyyttä on hoidettava tarvittavin tukitoimin osana potilaan kliinistä tilaa. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevää voimakasta lihaskäykkyyttä on hoidettava antamalla hermolihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänukutusaineilla. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvää lihaskäykkyyttä voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä infuusionopeutta. Lihaskäykkyys häviää muutamassa minuutissa

remifentaniili-infuusion lopettamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa opioidiantagonistia. Tämä voi kuitenkin kumota tai vähentää remifentaniilin analgeettisia vaikutuksia.

Hengityslaman estäminen ja hoito

Kuten kaikkien voimakkaiden opioidien käytössä, perusteelliseen analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa. Sen vuoksi remifentaniilia saa käyttää vain sellaisissa toimitiloissa, joissa on laitteet hengityslaman seuraamiseen ja hoitoon. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt. Jos hengitys lamaantuu, tämä on hoidettava asianmukaisesti mm. hidastamalla infuusionopeutta 50 % tai lopettamalla infuusio väliaikaisesti. Muista fentanylianalogeista poiketen remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkänkään antamisen jälkeen. Koska monet seikat kuitenkin vaikuttavat postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävästi spontaanisti, ennen kuin potilas siirretään heräämöstä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaaristen vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian (jotka voivat joskus harvoin johtaa sydämen pysähdykseen), vaaraa voidaan vähentää hidastamalla Ultivan infuusionopeutta tai muiden samanaikaisesti käytettyjen anestesia-aineiden annosta tai käyttämällä i.v.-nesteitä, vasopressiivisiä tai antikolinergisiä aineita tilanteen mukaan (ks. pakkausselosteen kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset ja Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Heikkokuntoiset, hypovoleemiset, hypotensiiviset ja iäkkäät potilaat voivat olla muita herkempiä remifentaniilin kardiovaskulaarisille vaikutuksille.

Tahaton lääkkeen antaminen

I.v.-letkujen tai kanyylin kuolleessa tilassa voi olla riittävästi Ultivaa jäljellä saamaan aikaan hengityslamaa, apneaa ja/tai lihasjäykkyyttä, jos letkut huuhdotaan i.v.-nesteellä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla Ultiva nopeaan i.v.-tippaan tai erillisen i.v.-letkun kautta, joka poistetaan, kun Ultivan anto lopetetaan.

Vastasyntyneet/pikkulapset

Ultivan käytöstä vastasyntyneille/alle 1-vuotiaille lapsille on vähän kokemusta (ks. Annostus ja antotapa – Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta) ja valmisteyhteenvedon kohta 5.1).

Väärinkäyttö

Muiden opioidien tavoin remifentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman koliiniesteraasit eivät metaboloivat remifentaniilia; sen vuoksi ei ole oletettavaa, että sellaisilla lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloit, olisi yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

Kuten muutkin opioidit, remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja i.v.-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien annoksia, kun sitä annetaan manuaalisesti ohjattuna infuusiona tai TC-infuusiona (ks. Annostus ja antotapa). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilailla saattaa esiintyä enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet: Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan

additiivisen vaikutuksen takia. Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annosta ja hoidon kesto on rajoitettava (ks. valmisteyhteenvedon kohta *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet*).

Ultivan kardiovaskulaariset vaikutukset (hypotensio ja bradykardia – ks. pakkausselosteen kohta 4). Mahdolliset hättävähäikutukset ja Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) saattavat voimistua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä kuten beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia.

He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Ultivaa saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö remifentaniili ihmisen rintamaitoon. Koska fentanyylianalgit erittyvät rintamaitoon ja remifentaniiliperäistä ainetta havaittiin rotan maidossa remifentaniilin antamisen jälkeen, imettäviä äitejä pitää neuvoa keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

Synnytys

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta remifentaniilin käyttöä voitaisiin suositella synnytyksen tai keisarileikkauksen yhteydessä. Tiedetään, että remifentaniili läpäisee istukan ja fentanyylianalgit voivat aiheuttaa lapselle hengityksen salpaantumista.

Yliannostus

Kaikkien voimakkaiden opioidianalgeettien yliannostus todetaan pitkittyneinä farmakologisina vasteina. Koska Ultivan vaikutusaika on erittäin lyhyt, yliannoksen haitalliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamisen jälkeiseen aikaan. Vaste lääkkeen antamisen lopettamiseen on nopea, ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostusta tapahtuu tai epäillään, on toimittava seuraavasti: lopetetaan Ultivan antaminen, pidetään hengitystiet avoimina, aloitetaan koneellinen tai kontrolloitu hengitys käyttäen happiseosta ja pidetään yllä riittävät kardiovaskulaaritoiminnot. Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita lihasrelaksantia. Tarvittaessa voidaan antaa laskimoon annettavia nesteitä ja verenpainetta nostavaa ainetta hypotension hoitoon sekä muita tukitoimia.

Jotain iv-opioidiantagonistia, esim. naloksonia, voidaan antaa spesifinä vasta-aineena voimakkaan hengityslaman ja lihasjäykkyyden hoitoon. Ultivan yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pitempään.

Yhteensopimattomuudet

Ultivan saa saattaa käyttökuntoon ja laimentaa vain suositeltuihin infuusioliuoksiin (ks. Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet).

Sitä ei saa saattaa käyttökuntoon, liuottaa tai sekoittaa Ringerin laktaattiin eikä Ringerin laktaattiin, jossa on 5 % glukoosia.

Ultivaa ei saa liuottaa propofolin kanssa samaan infuusiopussiin ennen antoa.

Ultivan antamista saman i.v.-letkun kautta veren/seerumin tai plasman kanssa ei suositella. Verituotteissa olevat epäspesifit esteraasit saattavat aiheuttaa remifentaniilin hydrolysoitumisen inaktiiviseksi metaboliitiksi.

Ultivaa ei saa sekoittaa muiden terapeuttisten aineiden kanssa ennen potilaalle antamista.

Kesto aika

Injektiopullot

1 mg: 18 kuukautta

2 mg: 2 vuotta

5 mg: 3 vuotta

Välikonsentraattiliuos:

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraattiliuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä välikonsentraattiliuos pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos käyttökuntoon saattaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos:

Kaikki laimennetut Ultiva-injektio/infuusio-liuokset pitää käyttää välittömästi. Käyttämätön laimennettu liuos pitää hävittää.

Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ultiva valmistetaan i.v.-käyttöä varten lisäämällä käytettävästä injektio-pullosta riippuen joko 1, 2 tai 5 ml liuotinta. Näin saadaan välikonsentraattiliuos, jonka remifentaniilipitoisuus on 1 mg/ml. Välikonsentraattiliuos on kirkas, väritön, eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia. Liuottamisen jälkeen valmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti (mahdollisuuksien mukaan), jotta voidaan varmistua, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä se ole värjäntynyt, ja ettei lasinen injektio-pullo ole mennyt rikki. Jos jotain tällaista havaitaan, liuos on hävitettävä. Välikonsentraattiliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ultiva-välikonsentraattiliuosta ei saa käyttää manuaalisesti ohjattuna infuusiona ilman, että se laimennetaan edelleen 20–250 mikrog/ml pitoisuuteen (aikuisille suositeltu laimennos on 50 mikrog/ml ja 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille 20–25 mikrog/ml). Ultivaa ei saa antaa TC-infuusiona ilman, että se laimennetaan edelleen (20–50 mikrog/ml on suositeltu laimennus TCI-käyttöä varten).

Laimennos riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan oletetuista tarpeista.

Laimentamiseen pitää käyttää jotain seuraavista infuusioliuoksista:

injektionesteisiin käytettävä vesi

5 % glukoosiliuos

5 % glukoosi + 0,9 % NaCl-infuusioliuos

0,9 % NaCl-infuusioneste

0,45 % NaCl-infuusioneste.

Laimentamisen jälkeen valmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti, jotta voidaan varmistua siitä, että liuos on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole havaittavissa hiukkasia, ja että lasinen injektio-pullo on ehjä. Jos jotakin vahinkoa on tapahtunut, liuos on hävitettävä.

Ultivan on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien i.v.-liuosten kanssa, silloin kun se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan:

Ringerin laktaatti

Ringerin laktaatti + 5 % glukoosi.

Ultivan on osoitettu olevan yhteensopiva profopolin kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan.

Bipacksedel: Information till användaren

Ultiva 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

Ultiva 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

Ultiva 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

remifentanil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Ultiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ultiva
3. Hur Ultiva ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ultiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ultiva är och vad det används för

Ultiva innehåller ett läkemedel som kallas remifentanil som tillhör en grupp läkemedel som kallas opioider, vilka används för smärtlindring. Ultiva skiljer sig från andra läkemedel i denna grupp genom att effekten kommer mycket snabbt och att verkan är kortvarig.

Ultiva används:

- för smärtlindring före och under en operation
- för smärtlindring när du står under mekanisk andningshjälp på en intensivvårdsavdelning (för patienter som är 18 år och äldre).

2. Vad du behöver veta innan du får Ultiva

Du kan inte få Ultiva:

- om du är allergisk mot remifentanil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot fentanylanaloger (smärtstillande läkemedel som liknar fentanyl och som är släkt med en klass läkemedel som kallas opioider).
- genom injektion i ryggmärgskanalen
- som enda läkemedel för att påbörja anestesi.

➔ Om du är osäker ifall något av detta gäller dig, prata med din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du får Ultiva.

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Ultiva

- om du är allergisk mot någon annan opioid, såsom morfin eller kodein.
- om du lider av nedsatt lungfunktion (du kan vara mer känslig för andningssvårigheter)
- om du är över 65 år, försvagad eller har minskad blodvolym och/eller lågt blodtryck (du kan vara mer känslig för att drabbas av hjärtstörningar).

➔ Om du är osäker ifall något av detta gäller dig, prata med din läkare eller sjuksköterska innan du får Ultiva.

Andra läkemedel och Ultiva

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller ska börja ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- hjärt- eller blodtrycksmedicin, såsom betablockerare eller kalciumkanalblockerare.

Samtidig användning av Ultiva och sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sömnhet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma och kan vara livshotande. På grund av detta ska samtidig användning endast övervägas när inga andra behandlingsalternativ är möjliga.

Om din läkare ändå förskriver Ultiva samtidigt med sederande läkemedel ska läkaren begränsa dosen och längden på den samtidiga behandlingen.

Berätta för din läkare om alla de sederande läkemedel du tar och följ noggrant läkarens dosrekommendationer. Det kan vara bra att be vänner och familj att vara uppmärksamma på de tecken och symtom som beskrivs ovan. Kontakta din läkare om du upplever sådana symtom.

Ultiva med alkohol

Då du fått Ultiva ska du inte dricka alkohol förrän du är fullt återställd.

Graviditet och amning

Tala med din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid eller ammar.

Läkaren bedömer nyttan av läkemedlet mot den risk som läkemedlets användning under graviditeten medför för barnet.

Du ska låta bli att amma ditt barn under 24 timmar efter att du har fått detta läkemedel. Bröstmjolk som pumpats ut under dessa 24 timmar ska kasseras.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du bara stannar på sjukhuset i en dag kommer din läkare att tala om för dig hur länge du ska vänta innan du lämnar sjukhuset eller kör bil. Det kan vara farligt att köra bil alltför snart efter en operation.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ultiva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Ultiva ges

Du förväntas aldrig ge dig detta läkemedel själv. Det ges alltid till dig av en person som har utbildning för att göra det.

Ultiva kan ges:

- som en enstaka injektion i en ven
- som en kontinuerlig infusion i en ven. Läkemedlet ges då sakta till dig under en längre tid.

Det sätt på vilket du får läkemedlet och dosen du får beror på:

- den operation eller behandling på intensivvårdsavdelning som du genomgår

- hur ont du har.

Dosen varierar från patient till patient. Det behövs ingen dosjustering för patienter med problem med njurarna eller levern.

Efter din operation

➔ Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du har ont. Om du har ont efter din operation kan de ge dig andra smärtstillande medel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan också detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock: Dessa är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer) hos personer som tar Ultiva. Tecken på detta inkluderar:

- upphöjda och kliande utslag (*nässelfeber*)
- svullnad i ansiktet eller munnen (*angioödem*) vilket ger svårigheter att andas
- kollaps.

➔ Om du märker något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer:**

- muskelstelhet (*muskel rigiditet*)
- lågt blodtryck (*hypotoni*)
- illamående och kräkningar.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer:**

- långsam puls (*bradykardi*)
- ytlig andning (*andningsdepression*)
- tillfälligt andningsuppehåll (*apné*)
- klåda.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer:**

- syrebrist (*hypoxi*)
- förstoppning.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma **hos upp till 1 av 1000 personer:**

- långsam puls (*bradykardi*) följt av hjärtstillestånd hos patienter som får Ultiva i kombination med ett eller flera anestesiläkemedel.

Andra biverkningar

Andra biverkningar har förekommit hos ett mycket litet antal personer men deras exakta frekvens är okänd:

- fysiskt behov av Ultiva (*läkemedelsberoende*) eller behov av att med tiden öka dosen för att uppnå samma effekt (*toleransutveckling*)
- krampanfall
- en typ av oregelbunden hjärtrytm (*atrioventrikulär block*).

Biverkningar som du kan få efter din operation

Vanliga biverkningar

- skakningar

- högt blodtryck (*hypertoni*).

Mindre vanliga biverkningar

- värk.

Sällsynta biverkningar

- slöhet eller trötthet.

Andra biverkningar som framförallt förekommer vid snabbt avbrytande av Ultivabehandlingen efter förlängd administrering i mer än 3 dagar

- snabb puls (*takykardi*)
- högt blodtryck (*hypertoni*)
- rastlöshet (*agitation*).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan) Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

5. Hur Ultiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberedd lösning ska användas omedelbart. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Din läkare eller sjuksköterska kasserar oanvänt läkemedel. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Förvaras i originalförpackningen tillsammans med denna bipacksedel.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är remifentanilhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är glycin, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (kan användas för pH-justering vid behov).
- Efter beredning enligt föreskrift innehåller varje ml 1 mg remifentanil.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ultiva finns tillgängligt i följande strykor:

- 1 mg Ultiva är sterilt, pyrogenfritt, vitt till gulvitt frystorkat pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, i 3 ml injektionsflaskor. Innehåller inga konserveringsmedel.

- 2 mg Ultiva är sterilt, pyrogenfritt, vitt till gulvitt frystorkat pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, i 5 ml injektionsflaskor. Innehåller inga konserveringsmedel.
- 5 mg Ultiva är sterilt, pyrogenfritt, vitt till gulvitt frystorkat pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, i 10 ml injektionsflaskor. Innehåller inga konserveringsmedel.

Pulvret ska blandas med lämplig spädningsvätska innan intravenös användning (se *Information för hälso- och sjukvårdspersonal* för ytterligare information). Efter blandning till en lösning är Ultiva klar och färglös. Varje styrka av Ultiva tillhandahålls i förpackningar om 5 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.
Tel: +358 974 790 156

Tillverkare

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Parma, Italien
eller

Aspen Pharma Ireland Limited, One George's Quay Plaza, Dublin 2, Irland

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Ultiva: Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Portugal, Spanien, Tyskland, Österrike

Denna bipacksedel ändrades senast 17.10.2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas v
<http://www.fimea.fi>

<-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För detaljerad information hänvisas till produktresumén för Ultiva.

Dosering och administreringsätt

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Ultiva får ges endast av personer som fått specialutbildning i användning av anestesiläkemedel. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar och vara utbildad i hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

Kontinuerlig infusion av Ultiva ska administreras med hjälp av kalibrerad infusionsapparat i snabbt löpande iv-dropp eller separat infusions slang. Infusions slangen bör anslutas direkt till infartskanylen eller så nära infartskanylen som möjligt för att minimera eventuell dödvolymer (se Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering och för ytterligare information och tabeller med exempel på infusions hastigheter per kilo kroppsvikt som hjälp att titrera Ultiva utifrån patientens behov, se avsnitt 6.6 i produktresumén).

Ultiva kan även ges som datorstyrd infusion ("Target-Controlled Infusion" = TCI) med en för ändamålet godkänd infusionspump styrd enligt den farmakokinetiska modell med kovarians för ålder och "Lean Body Mass"(LBM) som utarbetats av Minto et al. (Anesthesiology 1997;86: 10–23).

Försiktighet bör iaktas för att undvika hinder eller fråkoppling av infusions slangarna och att noggrant rengöra slangarna för att avlägsna rester av Ultiva efter användning (se Varningar och försiktighet).

Ultiva är endast avsett för intravenös administrering och får *inte* ges som epidural eller intratekal injektion (se Kontraindikationer).

Utspädning

Färdigberedd Ultiva stamlösning ska spädas ytterligare. Utspädning före användning, se Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

För manuellt styrd infusion kan Ultiva blandas till koncentrationen 20–250 mikrog/ml (50 mikrog/ml rekommenderas för vuxna och 20–25 mikrog/ml för barn som fyllt 1 år och äldre.)

För "target-controlled infusion" (TCI) är Ultivas rekommenderade koncentration 20–50 mikrog/ml.

Allmänanestesi

Doseringen är individuell och ska titreras utifrån patientens behov.

Vuxna

Administrering med manuellt kontrollerad infusion

Tabell 1 är en sammanfattning av initiala injektions-/infusionshastigheter och gränsvärden för doser.

Tabell 1 Doseringsanvisningar för vuxna

Indikation	Bolusinjektion (mikrog/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrog/kg/min)	
		Initial hastighet	Intervall
Induktion av anestesi	1 (ges under minst 30 sekunder)	0,5–1	-
Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter			
• kväveoxid (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
• Isofluran (startdos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
• Propofol (startdos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

Långsam bolusinjektion med Ultiva ges under minst 30 sekunder.

Vid ovannämnda doser minskar remifentanyl signifikant behovet av hypnotika nödvändiga för att underhålla anestesi. Isofluran och propofol ska, för att undvika ökade hemodynamiska effekter som hypotension och bradykardi, ges enligt rekommendationen ovan (se avsnitt *Samverkan med annan medicinering*).

Doseringsrekommendationer saknas för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika än de listade i denna tabell.

Induktion av anestesi: Ultiva ska administreras tillsammans med standarddoser av hypnotika, t ex propofol, tiopental eller isofluran för induktion av anestesi. Ultiva kan ges med en infusionshastighet av 0,5–1 mikrog/kg/min med eller utan initial långsam bolusinjektion av 1 mikrog/kg under minst 30 sekunder. Om endotrakeal intubation förväntas utföras tidigast 8–10 minuter efter påbörjad Ultivainfusion är initial bolusinjektion inte nödvändig.

Underhållsdosering hos ventilerade patienter: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten sänkas i enlighet med vald anestesiregim, se tabell 1. Ultivas effekt är snabbt insättande och av kort duration, och därför kan Ultivas tillförsel hastighet titreras uppåt eller nedåt för att uppnå adekvat μ -opioideffekt. Därför rekommenderas, vid behov, justering av dosen med ökning om 25–100 % eller sänkning om 25–50 % med 2–5 minuters mellanrum. Vid ytlig narkos kan tillägg av långsamma bolusinjektioner ges med 2–5 minuters mellanrum.

Anestesi hos patienter som andas spontant och vars luftvägar säkert hålls fria (t.ex. genom laryngealmask): Andningsförlamning är sannolik hos anestesipatienter som andas spontant och vars luftvägar säkert hålls fria. Dosen måste titreras särskilt noggrant enligt patientens behov. Eventuellt måste andningen stödas. Hos patienter som andas spontant är den av responsen beroende initiala infusionshastigheten 0,04 mikrog/kg/min då Ultiva ges som kompenserande analgetikum. Dosen bör justeras till önskad effekt. Infusionshastigheter på 0,025–0,1 mikrog/kg/min har undersökts.

Bolusinjektioner rekommenderas inte åt anestesipatienter som andas spontant.

Ultiva ska inte ges som analgetikum i samband med ingrepp där patienten är vid medvetande, eller om patientens andning inte stöds under ingreppet.

Samverkan med annan medicinering: Remifentanil minskar behovet av inhalede anestesimedel, hypnotika och bensodiazepiner nödvändiga för anestesi (se avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och andra interaktioner).

Under anestesi har doserna för isofluran, tiopental, propofol och temazepam kunnat reduceras med upp till 75 % vid samtidig tillförsel av remifentanil.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande opioideffekt 5–10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, ska smärtlindring ges i god tid före utsättande av Ultiva. Tillräcklig tid bör reserveras så att maximal effekt av långtidsverkande analgetikum hunnit uppnås. Valet av analgetikum beror på de kirurgiska ingrepp som görs på patienten och den postoperativa vård som krävs.

Om långverkande analgesi inte uppnåtts förrän det kirurgiska ingreppet är slutfört, kan det bli nödvändigt att fortsätta analgesin med Ultiva omedelbart efter operationen tills den långverkande analgetikumet uppnått full effekt.

Riktlinjer för patienter i intensivvård som ventileras maskinellt finns angivna i avsnitt ”Användning vid intensivvård.”

Hos patienter som andas spontant ska Ultivas infusionshastighet först minskas till 0,1 mikrog/kg/min. Infusionshastigheten kan därefter både höjas och sänkas men högst med 0,025 mikrog/kg/min var femte minut beroende på patientens analgesitillstånd och andningsfrekvens. Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar på andningen.

Bolusinjektioner för att lindra postoperativ smärta rekommenderas inte åt patienter som andas spontant.

Administrering med hjälp av "Target-controlled infusion" (TCI)

Induktion och underhållsbehandling av anestesi hos ventilerade patienter: Ultiva med TCI ska ges tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation vid induktion och underhållsbehandling av vuxna (se tabell 1). Tillsammans med dessa preparat kan tillräcklig analgesi för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanil på 3–8 nanog/ml. Ultiva ska titreras efter patientens individuella behov. För speciellt smärtstimulerande operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 nanog/ml bli nödvändiga.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendation för att undvika ökade hemodynamiska verkningar såsom hypotension och bradykardi (se tabell 1 och *Samtidig medicinering*).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se avsnitt 6.6 i produktresumén tabell 11.

Dokumentation saknas för att rekommendera användning av Ultiva med TCI vid anestesi med spontanandning.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI har avbrutits eller målkoncentrationen reducerats, beräknas spontanandning återkomma vid beräknade remifentanilkoncentrationer på 1–2 nanog/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika ha etablerats innan kirurgiska ingrepp avslutats. (Se Administrering med manuellt kontrollerad infusion *Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande*).

Dokumentation saknas för att rekommendera användning av Ultiva med TCI vid postoperativ smärtlindring.

Barn (1–12 år)

Samtidig administrering av Ultiva och annan intravenös anestesimedicinering för induktion av anestesi har inte studerats i detalj och rekommenderas därför inte.

Administrering av Ultiva med hjälp av TCI har inte studerats på barn och rekommenderas därför inte till dessa patienter. Ultiva rekommenderas i följande doser för underhållande av anestesi.

Tabell 2. Doseringsanvisningar för barn (1–12 år)

*Samtidigt administrerat anestesimedel	Bolus injektion (mikrog/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrog/kg/min)	
		Initial hastighet	Vanligt förekommande doseringar
Halotan (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–1,3
Sevofluran (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05–0,9
Isofluran (startdos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06–0,9

*administrerats tillsammans med kväveoxid/syrgas i förhållandet 2:1

Då Ultiva ges som bolusdos ska injektionen ges under **minst 30 sekunder**. Operation ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att Ultivainfusionen har startats, om inte en bolusdos getts samtidigt. Då Ultiva

ges enbart med kväveoxid (70 %) är den vanliga infusionshastigheten vid underhåll 0,4–3 mikrog/kg/min. Trots att administrationen inte uttryckligen har undersökts, visar erfarenheten från vuxna att en initial hastighet på 0,4 mikrog/kg/min kan rekommenderas. Barn ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring, som krävs för operationen, uppnås.

Samverkan med annan medicinering: Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att bibehålla anestesi. Isofluran, halotan och sevofluran ska därför, för att undvika ökade hemodynamiska verkningar såsom hypotension och bradykardi, ges enligt rekommendationerna i tabellen ovan. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se avsnitt Vuxna- *Samverkan med annan medicinering*).

Riktlinjer för postoperativt omhändertagande:

Alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5–10 minuter efter avslutad tillförsel. Före utsättande av Ultiva ska de patienter som genomgår kirurgiskt ingrepp med förväntad postoperativ smärta ges alternativa långverkande smärtstillande medel tillräckligt tidigt för att dessa medel ska hinna verka. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras och anpassas individuellt med beaktande av de kirurgiska ingrepp som genomförs och förväntat postoperativt omhändertagande. (Se “Varningar och försiktighet”).

Nyfödda/spädbarn (< 1 år):

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil hos nyfödda och spädbarn (under 1 års ålder, se produktresumén avsnitt 5.1). Den farmakokinetiska profilen för remifentanil hos nyfödda/barn under 1 år är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se produktresumén avsnitt 5.2). Det finns dock för lite kliniska data för att ge doseringsrekommendationer för denna åldersgrupp.

Användning av Total Intravenös anestesi (TIVA): Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil för TIVA hos barn (se produktresumén avsnitt 5.1). Det finns dock otillräckliga kliniska data för att rekommendera Ultiva för denna åldersgrupp.

Anestesi vid hjärtkirurgi

Administrering med manuellt kontrollerad infusion.

Tabell 3 Doseringsanvisningar vid hjärtkirurgi

Indikation	Bolusinjektion (mikrog/kg)	Kontinuerlig infusion (mikrog/kg/min)	
		Initial hastighet	Vanligt förekommande doseringar
Intubation	Rekommenderas ej	1	-
Underhåll av anestesi			
Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003–4
Propofol (startdos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Fortsatt postoperativ analgesi, före extubation	Rekommenderas ej	1	0–1

Induktion av anestesi: Efter tillförel av hypnotika, för att uppnå önskad medvetlöshet, ska Ultiva ges initialt med en infusionshastighet av 1 mikrog/kg/min. Bolusinjektion rekommenderas ej vid induktion på patienter som genomgår hjärtoperation. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad Ultivainfusion.

Underhållsdosering: Efter endotrakeal intubation ska infusionshastigheten justeras efter patientens behov. Vid behov kan extra bolusdoser ges långsamt. Hjärtpatienter som bedöms som högrisk, såsom patienter med dålig ventrikulär funktion eller som genomgår hjärtklaffoperation, ska maximalt ges en bolusdos på 0,5 mikrog/kg. Dessa doseringsrekommendationer gäller även vid hypotermisk kardiopulmonell bypass (se produktresumén avsnitt 5.2).

Samverkan med annan medicinering: Vid de doser som rekommenderas ovan reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som behövs för att bibehålla narkosen. Isofluran och propofol ska, för att undvika ökade hemodynamiska effekter såsom hypotension och bradykardi, ges enligt rekommendationerna i tabellen ovan. Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se under avsnitt *Vuxna - Samverkan av annan medicinering*).

Postoperativt omhändertagande

Fortsatt behandling med Ultiva för postoperativ smärtlindring i samband med förberedelse för extubering: Överföring till postoperativ övervakning rekommenderas ske med bibehållen infusionshastighet. Patientens behov av postoperativ smärtlindring och sederung bör övervakas noggrant och infusionshastigheten för Ultiva anpassas efter patientens behov. (Se Intensivvårdspatienter).

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva:

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande opioideffekt 5–10 minuter efter avslutad tillförel. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel tillräckligt tidigt för att dessa medel ska hinna verka. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan andningsunderstödet avvecklas.

Riktlinjer för utsättande: Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva har hypertoni, skakningar och värk rapporterats hos hjärtpatienter direkt efter avslutad tillförel av Ultiva (se avsnitt ”Eventuella biverkningar” i bipacksedeln). För att minimera risken för dessa symtom måste adekvat alternativ smärtlindring sättas in (se ovan) innan Ultivainfusionen sätts ut. Infusionshastigheten ska trappas ner med 25 % med minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad.

Då andningsstödet avvecklas ska Ultivainfusionen ej ökas utan endast nedtrappning ska ske, med tillägg av alternativa analgetika vid behov. Vid hemodynamiska förändringar såsom hypertoni och takykardi rekommenderas behandling med lämpliga alternativa medel.

Då andra opioider ges som del av vården vid övergång till alternativ analgesi ska patienten övervakas noggrant. Nyttan av adekvat postoperativ analgesi måste alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Administrering med hjälp av ”Target-controlled infusion” (TCI).

Induktion och underhållsbehandling av anestesi: I samband med TCI ska Ultiva vid induktion och underhållsbehandling av vuxna ventilerade patienter (se tabell 3) användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation. Vid samtidig användning av sådana preparat uppnås vanligen tillräcklig analgesi för hjärtkirurgiska ingrepp med koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmätkirurgiska ingrepp. Blodkoncentrationer upp till 20 nanog/ml har använts i kliniska studier med titrering av koncentration efter patientens individuella behov. Vid ovan rekommenderade doser

reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt ovanstående för att undvika ökade hemodynamiska verkningar såsom hypotension och bradykardi (se tabell 3 och avsnitt ”Samverkan av annan medicinering”).

För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se avsnitt 6.6 i produktresumén, tabell 11.

Riktlinjer för utsättande/postoperativt omhändertagande: I slutfasen av kirurgiska ingrepp, när TCI har avbrutits eller målkoncentrationen reducerats, beräknas spontanandning återkomma vid beräknade remifentanilkoncentrationer på 1–2 nanog/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika ha etablerats innan kirurgiska ingrepp avslutats (Se allmänna postoperativa rekommendationer “Administrering med manuellt kontrollerad infusion – utsättande av läkemedel”).

Data saknas för att rekommendera användning av Ultiva TCI för behandling vid postoperativ smärtlindring.

Pediatrika patienter (1–12 år gamla)

Doseringsanvisningar kan inte ges för Ultivas användning i hjärtkirurgi, då tillgängliga data är otillräckliga.

Användning vid intensivvård

Vuxna

Initialt kan Ultiva användas för smärtlindring vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter. Sedativa läkemedel ska ges vid behov.

Säkerheten och effekten av Ultiva är väl dokumenterad i kliniska prövningar där Ultiva getts upp till tre dygn till mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter (se Intensivvårdspatienter vars njurfunktion är nedsatt och avsnitt 5.2 i produktresumén). Användning av Ultiva i mer än tre dygn rekommenderas inte.

Inga studier har gjorts på användning av Ultiva med TCI på intensivvårdspatienter och därför rekommenderas inte administrering av Ultiva med TCI till dessa patienter.

För vuxna rekommenderas initialt en infusionshastighet på 0,1–0,15 mikrog/kg/min (motsvarar 6–9 mikrog/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 mikrog/kg/min (motsvarar 1,5 mikrog/kg/timme) för att uppnå önskad analgesi. Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosjustering.

Patienten ska övervakas noggrant och infusionshastigheten justeras i enlighet med detta. Om en infusionshastighet på 0,2 mikrog/kg/min (motsvarande 12 mikrog/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommit, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativum påbörjas (se tabell nedan). Dosen av sedativum ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av analgesi krävs kan infusionshastigheten för Ultiva ökas stegvis med 0,025 mikrog/kg/min (motsvarande 1,5 mikrog/kg/timme).

Tabell 4 sammanfattar initial infusionshastighet och typiska doseringsintervall som krävs för analgesi hos enskilda patienter.

Tabell 4. Riktlinjer för dosering vid användning av Ultiva i intensivvård.

Kontinuerlig infusion mikrog/kg/min (mikrog/kg/timme)
--

Initialhastighet	Intervall
0,1–0,15 (6–9)	0,006–0,74 (0,38–44,6)

Bolusdos av Ultiva rekommenderas inte i samband med intensivvård.

Ultiva minskar dosbehovet av andra samtidigt givna sedativa. Se tabell 5 för typisk initialdosering för eventuellt samtidigt givna sedativum.

Tabell 5. Rekommenderad initialdosering av sedativum som ges samtidigt med Ultiva

Sedativum	Bolusdos (mg/kg)	Infusion (mg/kg/timme)
Propofol	Upp till 0,5	0,5
Midazolam	Upp till 0,03	0,03

För att möjliggöra separat titrering av respektive läkemedel ska de sedativa läkemedlen administreras separat genom skilda infusionspåsar.

Tilläggsanalgesi för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder som kan framkalla smärta.

En ökning av infusionshastigheten kan vara nödvändig för att ge ökad analgesi för ventilerade patienter i samband med behandlingsåtgärder som kan framkalla irritation och/eller smärta såsom t ex endotrakeal sugning, såromläggning samt fysioterapi. Det rekommenderas att en infusionshastighet av Ultiva på minst 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/timme) ska bibehållas under minst 5 minuter före starten av en sådan åtgärd. Ytterligare dosjusteringar görs varannan till var femte minut genom höjning med 25–50 %. Denna dosökning kan göras i förväg eller vid behov av ökad analgesi. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/timme) till maximalt 0,74 mikrog/kg/min (45 mikrog/kg/timme) har administrerats för erhållande av ökad anestesi i samband med ovanstående procedurer.

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättande av Ultiva:

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande opioideffekt 5–10 minuter efter avslutad tillförsel, oberoende av infusionens duration. Efter administrering av Ultiva, bör risken för toleransutveckling och hyperalgesi övervägas.

Patienten ska därför, före utsättande av Ultiva, ges alternativa smärtstillande och lugnande medel för att förebygga hyperalgesi och tillhörande hemodynamiska förändringar. Dessa medel ska ges i tillräckligt god tid för att de ska hinna verka. Möjliga tekniker för analgesi inkluderar långverkande orala, intravenösa eller lokala administreringsätt, kontrollerade av patient eller vårdgivare. Dessa tekniker ska alltid titreras efter patientens individuella behov allteftersom infusionen med Ultiva minskas. Det rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras innan behandlingen med Ultiva sätts ut.

Vid långvarig administrering av μ -opiodagonister kan tolerans med tiden utvecklas.

Riktlinjer för utsättande av Ultiva i samband med extubering:

För att säkerställa ett smidigt utsättande av Ultivabehandling rekommenderas att infusionshastigheten av Ultiva stegvis minskas till 0,1 mikrog/kg/min (motsvarande 6 mikrog/kg/timme) under upp till en timme före extubering.

Efter extubering ska infusionshastigheten minskas med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Under tiden då andningsunderstödet avvecklas ska Ultivainfusionen ej ökas utan endast trappas ner, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

Vid avslutad behandling ska iv-kanylen alltid rengöras, alternativt avlägsnas för att undvika oavsiktlig administrering av Ultiva (Se även avsnitt Oavsiktlig tillförel).

När andra opioider administreras som en del i en behandling för att överföra patienten till alternativ analgesi måste patienten övervakas noggrant. Nyttan av adekvat analgesi måste alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Intensivvård av barn:

Data saknas för användning till barn.

Intensivvårdspatienter med nedsatt njurfunktion:

Ovannämnda doseringsanvisningar behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även vid njurersättningsterapi. Clearance för karboxylsyrametaboliten är emellertid reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2 i produktresumén).

Särskilda patientgrupper

Äldre (> 65 år)

Allmänanestesi: Den inledande dosen av remifentanil till patienter över 65 år ska reduceras till 50 % av den rekommenderade vuxendosen och ska sedan titreras efter patientens behov. En ökad känslighet för remifentanils farmakologiska effekter har observerats hos denna åldersgrupp. Dosjustering avser alla faser av anestesi dvs. induktion, underhåll och postoperativ analgesi.

Emedan äldre patienter är känsligare för Ultivas verkningar, bör vid administrering med hjälp av TCI den initiala målkoncentrationen vara 1,5–4 nanogram/ml med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se Doseringsanvisningar vid hjärtkirurgi).

Intensivvård: Initial dosreduktion behövs ej (se Användning vid intensivvård).

Personer med övervikt

Vid manuellt kontrollerad infusion för obesa patienter rekommenderas att dosen av Ultiva reduceras och baseras på idealvikten eftersom clearance och distributionsvolymen av remifentanil är bättre korrelerad till idealvikten än den verkliga vikten.

Vid beräkning av kroppsvikten utan fett ”Lean Body Mass” (LBM) enligt Mintomodellen blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med ”Body Mass Index”(BMI) större än 35 kg/m² och hos män med BMI större än 40 kg/m². För att undvika underdosering till dessa patienter ska remifentanil titreras noggrant efter patientens individuella behov.

Nedsatt njurfunktion

Enligt resultat från hittills utförda studier på patienter med nedsatt njurfunktion förefaller det inte behövas någon dosjustering. Detta gäller även intensivvårdspatienter.

Nedsatt leverfunktion

Studier utförda på ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion ger inga hållpunkter för att dosen behöver justeras. Emellertid kan patienter med gravt nedsatt leverfunktion vara något känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter (se ”Varningar och försiktighet”). Dessa patienter ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter behov.

Neurokirurgi

Begränsad erfarenhet från neurokirurgiska patienter visar att speciella doseringsanvisningar inte behövs.

ASA III/IV patienter

Allmänanestesi: Eftersom hemodynamiska effekter av potenta opioider är mer uttalade hos patienter med ASA III/IV ska stor försiktighet iaktas vid administrering av Ultiva till denna patientgrupp. Således rekommenderas en reduktion av den inledande dosen med efterföljande titrering utifrån patientens behov. Erfarenheten från barn är otillräcklig för att ge dosrekommendationer.

Vid administrering med hjälp av TCI ska en initial målkoncentration på 1,5–4 nanog/ml användas hos patienter med ASA III/IV och med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi: Initial dosreduktion behövs ej (se Doseringsanvisningar hjärtkirurgi).

Kontraindikationer

Eftersom Ultiva innehåller glycin är epidural och intratekal användning kontraindicerad (se avsnitt 5.3 i produktresumén).

Ultiva är kontraindicerat vid känd överkänslighet mot remifentanil eller övriga innehållsämnen, som är uppräknade i avsnitt 6.1 i produktresumén eller vid överkänslighet mot fentanyl-analoger.

Remifentanil ska inte användas som enda anestesimedel vid induktion av anestesi.

Varningar och försiktighet

Ultiva ska administreras endast under förutsättning att fullständig utrustning för övervakning och assistans av hjärt-lungfunktion finns tillgänglig. Ultiva får ges endast av personer som fått specialutbildning i användning av anestesiläkemedel. Personalen ska vara väl förtrogen med potenta opioider och behandling av förväntade biverkningar och vara utbildad i hjärt-lungräddning, upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

Användningen av Ultiva vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

Patienter med känd överkänslighet mot opioider tillhörande en annan klass kan få en överkänslighetsreaktion som följd av administrering av Ultiva. Försiktighet bör iaktas innan Ultiva används hos dessa patienter (se Kontraindikationer).

Snabbt avklingande effekt/Övergång till alternativ smärtlindring

Genom den mycket snabbt avklingande effekten av Ultiva kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5–10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta ska smärtlindring ges före utsättande av Ultiva. Risken för toleransutveckling och hyperalgesi med tillhörande hemodynamiska förändringar, bör övervägas vid användning i intensivvård. Före utsättande av Ultiva ska patienten ges alternativa smärtstillande och lugnande medel i tillräckligt god tid för att långverkande analgeter ska hinna verka. Valet av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering ska planeras i förväg och vara individuellt anpassat för patientens kirurgiska ingrepp och det förväntade post-operativa omhändertagandet. När andra opioider administreras som en del i behandlingen för att överföra patienten till alternativ smärtlindring, måste nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Ultiva och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sederande läkemedel reserveras till patienter för vilka det inte finns några andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Ultiva samtidigt som sederande läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienter ska följas upp noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Av denna anledning rekommenderas det starkt att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksam på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Utsättande av behandling

Symtom som inkluderar takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande, framför allt efter förlängd administrering av remifentanil i mer än 3 dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig. Användningen av Ultiva vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

Muskelrigiditet – preventiva åtgärder och vård

Vid rekommenderade doser av Ultiva kan muskelrigiditet inträffa. I likhet med andra opioider är incidensen av muskelrigiditet relaterad till dosen och administreringshastigheten. Bolusinjektioner ska därför ges långsamt (under minst 30 sekunder).

Muskelrigiditet förorsakad av remifentanil ska behandlas med behövliga stödåtgärder som en del av patientens kliniska status. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under inledning av anestesi ska behandlas med neuromuskulärt blockerande medel och/eller tillägg av hypnotika. Tillförseln av remifentanil kan avbrytas eller infusionshastigheten reduceras om muskelrigiditet inträffar. Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en opioidantagonist ges, som emellertid även kan upphäva eller försvaga remifentanils smärtlindrande effekt.

Andningsdepression - preventiva åtgärder och vård

Djup analgesi medför, som alla potenta opioider, påtaglig andningsdepression. Remifentanil ska därför endast användas där resurser för övervakning och behandling av respiratoriska komplikationer finns tillgängliga. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med andningssvårigheter. Uppkomsten av andningsdepression ska hanteras på lämpligt sätt, bland annat genom en minskning av infusionshastigheten med 50 % eller tillfälligt avbrytande av infusionen. Till skillnad från andra fentanylanaloger har remifentanil inte visats orsaka återkommande andningsdepressioner, inte ens efter förlängd administrering. Då flere faktorer inverkar på den postoperativa återhämtningen är det viktigt att patienten har uppnått full medvetandegrad och adekvat spontanandning en tid innan patienten lämnar uppvakningsavdelningen.

Kardiovaskulära effekter

Risken för kardiovaskulär påverkan som t ex hypotension och bradykardi som i sällsynta fall lett till hjärtstillestånd kan minskas genom att sänka infusionshastigheten av Ultiva eller minska doseringen av övriga anestesimedel eller genom att på ett lämpligt sätt tillföra intravenös vätska, blodtryckshöjande medel eller antikolinergika (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” och ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner” i bipacksedeln).

Hypovolemiska, hypotensiva, äldre eller i övrigt sköra patienter är mer känsliga för kardiovaskulär påverkan av remifentanil.

Oavsiktlig tillförel

En tillräcklig mängd Ultiva kan finnas kvar i infusionssystemets dödvolum och/eller i infartskanylen för att åstadkomma andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra medel. Detta kan undvikas genom att ge Ultiva som snabbt iv-dropp eller via en särskild iv-slang som avlägsnas då administrationen av Ultiva upphör.

Nyfödda/spädbarn

Det finns begränsade data tillgängliga av användning till nyfödda/spädbarn under 1 år (se avsnitt Doserings och administreringsätt – nyfödda/spädbarn (< 1 år) och avsnitt 5.1 i produktresumén).

Beroendeframkallande medel

I likhet med övriga opioider kan remifentanil framkalla beroende.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Remifentanil metaboliseras inte av plasmakolinesteras. Således är risken liten för interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I likhet med andra opioider minskar remifentanil behovet av bensodiazepiner och inhalede eller intravenösa anestesimedel oavsett om det administrerats manuellt eller med hjälp av TCI, (se avsnitt Doserings och administreringsätt). Samtidig tillförel av läkemedel som påverkar CNS kan, om doserna inte reduceras, medföra en ökad incidens av biverkningar av dessa läkemedel.

Sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4 i produktresumén).

Den kardiovaskulära effekten av remifentanil (hypotension och bradykardi – se avsnitt 4 i bipacksedeln) kan förstärkas hos patienter som samtidigt behandlas med kardiodepressiva läkemedel, såsom betablockerare och kalciumkanalblockerare.

Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräckliga, välkontrollerade kliniska prövningar på gravida kvinnor har inte utförts. Ultiva ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger risken för fostret.

Amning

Det är okänt om remifentanil utsöndras i bröstmjolk. Eftersom fentanyl-analoger utsöndras i bröstmjolk och remifentanilbesläktad substans påträffats i mjölk hos lakterande råttor som fick remifentanil, rekommenderas 24 timmars amningsuppehåll för ammande kvinnor efter administrering av remifentanil.

Värkarbete och förlossning

Remifentanil ska inte användas under pågående värkarbete eller vid kejsarsnitt, eftersom det är klarlagt att remifentanil passerar över placentan och att fentanyl-analoger kan orsaka andningsdepression hos barnet.

Överdosing

En överdos av en potent opioidanalget förstärker de farmakologiskt förväntade effekterna. Beroende på Ultivas mycket korta effektduration är eventuella skadliga effekter vid överdosering begränsade till tidpunkten omedelbart efter administreringen. Patienter återhämtar sig snabbt efter att tillförseln avbrutits och normalisering sker inom 10 minuter.

I händelse av överdosering eller misstänkt sådan, ska följande åtgärder vidtas: avbryt tillförseln av Ultiva, upprätthåll fri luftväg, assistera ventilationen maskinellt eller kontrollerat med syrgas och upprätthåll adekvat kardiovaskulär funktion. Om andningsdepressionen är förenad med muskelrigiditet, kan en neuromuskulär blockerare behöva ges för att underlätta den assisterade andningen. Intravenös vätska och blodtryckshöjande medel kan behöva ges. Andra understödjande åtgärder kan också bli aktuella att vidtas.

En intravenös opioidantagonist, t ex naloxon, kan ges som specifik antidot för att häva allvarlig andningsdepression och muskelrigiditet. Andningsdepressionens duration efter en överdos av Ultiva överskrider sannolikt inte effektdurationen av en opioidantagonist.

Inkompatibiliteter

Ultiva ska beredas och spädas endast med rekommenderade infusionsvätskor (se ”Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering”).

Ultiva får inte beredas, spädas eller blandas med Ringers laktatlösning eller med Ringers laktatlösning innehållande 5 % glukos.

Ultiva får inte blandas med propofol i samma infusionspåse före administrering.

Ultiva rekommenderas inte att ges i samma intravenösa infart som blod/serum/plasma. Anledningen är att icke-specifika esteraser i blodprodukter kan leda till hydrolys av remifentanil till dess inaktiva metabolit.

Ultiva får inte blandas med andra terapeutiska läkemedel före tillförsel.

Hållbarhet

1 mg injektionsflaska: 18 månader

2 mg injektionsflaska: 2 år

5 mg injektionsflaska: 3 år

Stamlösningen:

Färdigberedd stamlösning är kemiskt och fysikaliskt hållbar 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska stamlösningen användas genast. Om stamlösningen inte används genast är förvaringstiden och förhållandena under och före användning på användarens ansvar och får normalt inte överskrida 24 timmar i 2–8 °C om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning:

Alla utspädda Ultiva-injektions/infusionslösningar ska användas omedelbart. Överbliven utspädd lösning ska kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ultiva bereds för intravenöst användning genom att, beroende på använd injektionsflaska, tillsätta antingen 1, 2 eller 5 ml lösning så att stamlösningen får en remifentanilkoncentration av 1 mg/ml. Stamlösningen är klar, färglös och praktiskt taget utan partiklar. Efter upplösningen ska produkten granskas visuellt (enligt möjlighet) visavi partiklar och missfärgning och man bör kontrollera att

flaskan inte gått sönder. Om något sådant upptäcks ska lösningen kasseras. Stamlösningen är avsedd endast för engångsbruk. Oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande lokala bestämmelser.

Ultiva stamlösning ska inte ges med manuellt kontrollerad infusion förrän ytterligare spädning gjorts till lämplig koncentration (20–250 mikrog/ml). Rekommenderad spädning är 50 mikrog/ml för vuxna och 20–25 mikrog/ml för barn över 1 år och äldre.

Ultiva stamlösning ska inte ges med hjälp av TCI förrän ytterligare spädning gjorts. Rekommenderad spädning är 20–50 mikrog/ml.

Spädningen är beroende på infusionsapparaturens tekniska egenskaper och patientens förväntade behov.

Någon av följande infusionsvätskor ska användas vid spädning:

Vatten för injektionsvätskor
5 % glukos-infusionslösning
5 % glukos + 0,9 % NaCl-infusionslösning
0,9 % NaCl-infusionslösning
0,45 % NaCl-infusionslösning

Efter upplösningen ska produkten granskas visuellt så att man kan fastställa att lösningen är klar, färglös och praktiskt taget utan partiklar och att flaskan inte gått sönder. Om något sådant upptäcks ska lösningen kasseras.

Ultiva är blandbar med följande infusionslösningar då läkemedlet ges via en sidokanyl i kontinuerligt iv-dropp:

Ringers laktat-infusionslösning

Ringers laktat + 5 % glukos-infusionslösning

Ultiva är blandbar med propofol då läkemedlet ges via en sidokanyl i kontinuerligt iv-dropp.