

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ultiva 1 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg:aa remifentaniilia.

Ultiva 2 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg:aa remifentaniilia.

Ultiva 5 mg: 1 injektiopullo sisältää remifentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg:aa remifentaniilia.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml remifentaniilia, jos se valmistetaan suosituksen mukaisesti (ks. kohta 6.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Steriili, pyrogeeniton, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ultiva on tarkoitettu käytettäväksi laskimonsisäisesti annettavana analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana.

Analgesian aikaansaaminen koneellisesti ventiloituilla vähintään 18-vuotiailla tehohoitopotilailla.

4.2 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 anestesia-aineita koskevan erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan voimakkaiden opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinna pitäminen sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Jatkuvat Ultiva-infuusiot on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeasti virtaavaan i.v.-tippaan tai erilliseen i.v.-letkuun. Tämä infuusioletku on kytkettävä suoraan kanyyliin tai lähelle sitä, ja varmistettava että kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. kohta 6.6).

Ultiva voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä

hyväksytyä 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. kohta 4.4).

Ultiva on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon; sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 4.3).

Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu Ultivan välikonsentraattiliuos voidaan laimentaa edelleen. Ks. kohdasta 6.6 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 sovitettava 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 INFUSIO 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- annos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

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 aloitusbolusinjeksiota 1 mikrog/kg annettuna 30 sekunnin aikana tai ilman bolusinjeksiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan tehdä vasta 8–10 minuutin kuluttua Ultiva-infuusion aloittamisesta, bolusinjeksiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeutta pitää vähentää käytetyn anestesiatekniikan 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 % 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. kohta 4.5).

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 ole enää jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään 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 tehohoitopotilaille 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 hengitystilheyden 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 kohdassa Yleisanestesia). 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 merkittävästi 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 ja kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Manuaalisesti ohjatulla infuusiolla saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. kohta 6.6, taulukko 11.

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 laskimoanesteetin kanssa anestesian induktiossa ei ole tutkittu tarkemmin, eikä sitä sen vuoksi suositella.

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

Taulukko 2. Annostusohjeet lapsipotilaille (1–12 vuotta)

*Samanaikainen anestesia-aine	Bolusinjektio mikrog/kg	Jatkuva infuusio mikrog/kg/min	
		Aloitussnopeus	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 typpioksidi-happiseoksen kanssa suhteessa 2:1

Bolusinjektiona Ultiva tulee antaa **vähintään 30 sekunnin kestoisena**. Kirurgista toimenpidettä ei saa aloittaa ennen kuin Ultiva-infusion aloittamisesta on kulunut vähintään 5 minuuttia, jos

samanaikaista bolusannosta ei ole annettu. Kun Ultivaa annetaan yksinomaan typpioksidin (70 %) kanssa, tyypillisten ylläpitoinfuusiopeuksien 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. Valmisteen valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta)

Remifentaniilista on vähän kliinisistä tutkimuskokemusta vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla, ks. kohta 5.1). Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä/pikkulapsilla (alle 1-vuotiailla) on verrattavissa aikuisiin, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset (ks. 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. 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 anestesiaasyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen Ultivaa pitää antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Ultivan bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalisen intubaation 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. Riskiryhmään kuuluville sydänpotilaille, kuten sellaisille, joiden sydämen kammiot toimivat huonosti tai joille tehdään läppäleikkaus, saa antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos. Nämä annossuosituksot sopivat myös hypotermiassa tehtävän kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.2 - Anestesia sydänkirurgiassa).

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 heräämööseen 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 sydänpotilaille välittömästi Ultivan annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). 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-infusiota 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-infusiota tulisi käyttää yhdessä laskimoon annettavan tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloiduilla

aikuispotilailla (ks. taulukko 3). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla, jotka vastaavat suurempia 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 merkittävästi 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 edellä kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Manuaalisesti ohjatun infuusion seurauksena saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä – ks. kohta 6.6, taulukko 11.

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 infuusiona – 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. Sedaatiivisia 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 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) lisäyksin, 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 sedaatiivisella 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) lisäyksin.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisestä 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 tyypillisiä 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 lisäyksin 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 lääkeaineita, jotta hyperalgesia ja siihen liittyvät hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Nämä lääkkeet on annettava riittävän ajoissa, jotta ne ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Analgesivaihtoehtoina 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.

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, karboksyylihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienenee (ks. kohta 5.2).

Erityiset potilasryhmät

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Yleisanestesia: Yli 65-vuotiaille annettavan remifentaniilialoitusannoksen pitää olla puolet suositellusta aikuisten annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyntä herkkyyttä 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/m², ja miespotilailla, joiden BMI on yli 40 kg/m². 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. kohta 4.4). 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 ASA III/IV potilailla pitää käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5-4 ng/ml ja titrata sen jälkeen vasteen mukaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Ultivaa ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Ultivaa saa käyttää vain sellaisissa hoitotiloissa, joissa on täydellinen hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saa 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 yliherkkyysreaktion Ultivan annon seurauksena. Näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta ennen Ultivan antoa (ks. kohta 4.3).

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 lääkeaineita. 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. 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. kohta 4.5).

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.

Lihäsjäykkyyden estäminen ja hoito

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

Remifentaniilin aikaansaamaa lihasjäykkyyttä on hoidettava tarvittavin tukitoimin osana potilaan kliinistä tilaa. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevää voimakasta lihasjäykkyyttä on hoidettava antamalla hermo-lihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänukutusaineilla. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvää lihasjäykkyyttä voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä infuusionopeutta. Lihäsjäykkyys 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 fentanyylialoageista 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 tajuisaan ja hengittää riittävästi spontaanisti, ennen kuin potilas siirretään heräämöstä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaaristen vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian (jotka voivat joskus harvoin johtaa sydänpysähdykseen), 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. kohdat 4.5 ja 4.8).

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 hengityslaman, 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 pikkulapsille on vähän kokemusta (ks. kohdat 4.2 Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta) ja kohta 5.1).

Väärinkäyttö

Muiden opioidien tavoin remifentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman koliiniesteraasit eivät metaboloi remifentaniilia; sen vuoksi ei ole oletettavaa, että sellaisilla lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloi, 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. kohta 4.2). 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 kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Ultivan kardiovaskulaariset vaikutukset (hypotensio ja bradykardia – ks. kohdat 4.4 ja 4.8) saattavat voimistua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä, kuten beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia.

4.6 Hedelmällisyys, 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, erittyykö remifentaniili ihmisen rintamaitoon. Koska fentanyylianalogit 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 fentanyylianalogit voivat aiheuttaa lapselle hengityksen salpaantumista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Remifentaniilianestesian jälkeen potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita. Lääkärin tulee päättää, milloin potilas voi jälleen ajaa autoa tai käyttää koneita. Suositellaan, että potilaalla on saattaja, kun hän lähtee sairaalasta ja että potilasta kehoitetaan olemaan nauttimatta alkoholi juomia.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät remifentaniilin käytön yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat suoraan seurausta μ -opioidiagonistifarmakologiasta. Nämä haittavaikutukset häviävät minuuttien kuluessa, kun remifentaniilin anto lopetetaan tai antonopeutta hidastetaan.

Esitetyt esiintyvyyshäviöt määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Harvinainen:	Allergisia reaktioita, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
Tuntematon:	Lääkeriippuvuus
<u>Hermosto</u>	
Hyvin yleinen:	Luurankolihasjen jäykkyys
Harvinainen:	Väsytys (yleisanestesiasta toipumisen aikana)
Tuntematon:	Kouristukset
<u>Sydän</u>	
Yleinen:	Bradykardia
Harvinainen:	Sydänpysähdys, jota yleensä edeltää bradykardia ja jota on esiintynyt silloin, kun remifentaniilia on annettu yhdessä muiden anestesia-aineiden kanssa.
Tuntematon:	Eteis-kammiokatkos
<u>Verisuonisto</u>	
Hyvin yleinen:	Hypotensio
Yleinen:	Postoperatiivinen hypertensio
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	
Yleinen:	Akuutti hengityslama, apnea
Melko harvinainen:	Hypoksia
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinainen:	Ummetus
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	
Yleinen:	Kutina
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Yleinen:	Postoperatiiviset vilunväristykset

Melko harvinainen:	Postoperatiiviset kivut
Tuntematon:	Lääketoleranssi

Hoidon lopettaminen

Remifentaniilin käytön lopettamiseen liittyviä oireita, mukaan lukien takykardia, hypertensio ja agitaatio, on raportoitu harvoin hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä, erityisesti pitkittyneen yli 3 vuorokautta kestäneen annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 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 kardiovaskulaaritoiminnat. Jos hengityslamaan liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita lihasrelaksanttia. Tarvittaessa voidaan antaa laskimoon annettavia nesteitä ja verenpainetta nostavaa ainetta hypotension hoitoon sekä muita tukitoimia.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit, ATC-koodi N01AH06.

Vaikutusmekanismi

Remifentaniili on selektiivinen μ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Remifentaniilin μ -opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisten aineiden antagonistilla, esim. naloksonilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Potilaille ja terveille vapaaehtoisille tehdyt histamiinimääritykset eivät ole osoittaneet histamiinipitoisuuksien kohoamista, kun ad 30 mikrog/kg remifentaniilia on annettu boluksena.

Vastasyntyneet/pikkulapset (alle 1-vuotiaat):

Satunnaistetussa (suhteessa 2:1, remifentaniili:halotaani), avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 60 pikkulasta ja korkeintaan 8 viikon ikäistä vastasyntyntä (keskiarvo 5,5 viikkoa) pyloromyotomialeikkauspotilasta, joiden ASA-luokitus oli I–II, remifentaniilin tehoa ja turvallisuutta (lähtöannos 0,4 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona, tarvittaessa täydentäviä annoksia tai infuusionopeusmuutoksia) verrattiin halotaaniin (halotaania 0,4 %, tarvittaessa täydentäviä annoksia). Anestesian ylläpito saavutettiin antamalla lisäksi 70 % dityppioksidia (N₂O) ja 30 % happea. Toipumisajat olivat parempia remifentaniiliryhmissä verrattuna halotaaniryhmiin (ei tilastollisesti merkitsevää eroa).

Käyttö laskimoanestesiassa (TIVA) - 6 kk–16 vuoden ikäiset lapset

Lastenkirurgiassa verrattiin remifentaniilia laskimoanestesiassa (TIVA) inhalaatioanestesiaan kolmessa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa. Tulokset on esitetty oheisessa taulukossa.

Kirurginen toimenpide	Ikä (v), (n)	Tutkimusasetelma (ylläpito)	Ekstubaatio (min) (keskiarvo (keskihajonta))
Alavatsa/virtsaelin-kirurgia	0,5–16 (120)	TIVA: propofoli (5-10 mg/kg/h) + remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1,0–1,5 MAC) ja remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	4–11 (50)	TIVA: propofoli (3 mg/kg/h) + remifentaniili (0,5 mikrog/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalaatioanestesia: desfluraani (1,3 MAC) ja N ₂ O sekoitus	9,4 (2,9) Ei merkitsevä
Yleis- tai korva-, nenä- ja kurkkukirurgia	2–12 (153)	TIVA: remifentaniili (0,2–0,5 mikrog/kg/min) + propofoli (100-200 mikrog/kg/min)	Vastaavanlaiset ekstubaatioajat (perustuen vähäiseen kokemukseen)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1–1,5 MAC) + N ₂ O sekoitus	

Alavatsa/virtsaelinkirurgiatutkimuksessa remifentaniili/propofolia verrattiin remifentaniili/sevofluraaniin. Tutkimuksessa hypotensiota esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/sevofluraaniryhmässä, ja bradykardiaa esiintyi merkitsevästi enemmän remifentaniili/propofoliryhmässä. Korva-, nenä- ja kurkkukirurgiatutkimuksessa verrattiin remifentaniili/propofolia desfluraani/dityppioksidin. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevästi nopeampaa sydämen sykettä potilailla, jotka saivat desfluraani/dityppioksidia verrattuna remifentaniili/propofolia saaneisiin potilaisiin ja lähtöarvoihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Eliminaatio

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, efektiivinen puoliintumisaika on 3–10 minuuttia. Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg, keskustilan jakautumistilavuus on 100 ml/kg, ja vakaan tilan jakautumistilavuus 350 ml/kg.

Imeytyminen

Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosvälillä. Jokaisesta 0,1 mikrog/kg/min infuusionopeuden lisäyksestä veren remifentaniilipitoisuus suurenee 2,5 ng/ml. Remifentaniili sitoutuu noin 70-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Remifentaniili metaboloituu pääasiallisesti epäspesifisten veren ja kudosten esteraasien välityksellä. Remifentaniilin metaboliassa syntyy karboksyylihappometaboliitti, jonka teho koirilla on 1/4600 remifentaniilin tehosta. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiivisuus liittyy kokonaan kanta-aineeseen. Tämän metaboliitin aktiivisuudella ei näin ollen ole kliinistä merkitystä. Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, remifentaniilin ensisijaisen metaboliitin 95-prosenttinen eliminaatio munuaisten kautta kestää noin 7–10 tuntia. Remifentaniili ei ole plasman koliiniesteraasin substraatti.

Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon:

Rotilla ja kaniineilla tehdyt istukan läpäisevyyttä koskevat tutkimukset osoittivat, että poikaset altistuivat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehittymisensä aikana. Remifentaniiliin liittyviä aineosia siirtyy imettävien rottien maitoon. Ihmisillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa remifentaniilipitoisuus sikiön veressä oli noin 50 % pitoisuudesta äidin veressä. Sikiön remifentaniilipitoisuuksien valtimo-laskimosuhde oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä.

Anestesia sydänkirurgiassa:

Remifentaniilin puhdistuma pienenee noin 20 % hypotermisen (28 °C) kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen aikana. Ruumiinlämmön aleneminen vähentää eliminaatiopuhdistumaa 3 % jokaista Celsius-astetta kohden.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten toiminta ei vaikuta nopeaan palautumiseen Ultiva-pohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

Remifentaniilin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla edes 3 päivää kestävästä annostelun jälkeen tehohoito-olosuhteissa.

Karboksyylihappometaboliitin puhdistuma vähenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Joillakin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla karboksyylihappometaboliitin pitoisuus saattaa suurentua yli 250-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kumuloituminen ei johda kliinisesti merkittäviin μ -opioidi vaikutuksiin edes silloin, kun näille potilaille annetaan remifentaniili-infuusioita jopa kolmen päivän ajan. Metaboliitin turvallisuudesta ja farmakokineettisesta profiilista on riittämättömästi tietoa olosuhteissa, joissa Ultiva-infuusioita olisi annettu yli kolmen päivän ajan.

Mitään viitteitä ei ole siitä, että remifentaniili poistuisi munuiskorvaushoidon aikana.

Karboksyylihappometaboliitista poistuu hemodialyysin aikana vähintään 30 %.

Maksan vajaatoiminta: Maksan huomattava vajaatoiminta ei vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai jotka ovat siirtoleikkauksessa sellaisessa vaiheessa, jossa maksa ei toimi. Potilaat, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voivat olla jonkin verran alttiimpia remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Lapsipotilaat: Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma ja vakaan tilan jakautumistilavuus suurenevät nuoremmilla lapsilla ja pienentyvät nuorten terveiden aikuisten arvoihin 17 vuoden ikään mennessä. Vastasyntyneillä remifentaniilin eliminaation puoliintumisaika ei ole merkittävästi erilainen kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Remifentaniilin infuusionopeuden muutoksen jälkeen analgesiavaikutusten muutokset ovat nopeita ja samanlaisia kuin nuorilla terveillä aikuisilla.

Karboksylihappometaboliitin farmakokinetiikka 2–17-vuotiailla lapsipotilailla on samanlainen kuin aikuisilla, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

Vanhukset: Remifentaniilin puhdistuma vanhuksilla (> 65 v) on vähentynyt jonkin verran verrattuna nuoriin potilaisiin. Remifentaniilin farmakodynaaminen aktiivisuus lisääntyy iän myötä. Vanhemmilla potilailla remifentaniilin EC50 delta-aaltojen muodostumiselle EEG:ssä on 50 % alempi kuin nuorilla potilailla; sen vuoksi remifentaniilin aloitusannosta pitää vanhuksilla pienentää 50 %, jonka jälkeen annos titrataan potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Remifentaniili, kuten muutamat muutkin fentanyylianalogit, aiheutti aktiopotentiaalin keston pidentymisen koiran eristetyissä Purkinjen säikeissä. Vaikutusta ei ollut pitoisuudella 0,1 mikromol (38 ng/ml). Vaikutukset todettiin pitoisuudella 1 mikromol (377 ng/ml), ja ne olivat tilastollisesti merkitsevät pitoisuudella 10 mikromol (3770 ng/ml). Nämä pitoisuudet ovat 12- ja 119-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin vapaisiin pitoisuuksiin nähden (tai 3- ja 36-kertaiset korkeimpiin todennäköisiin pitoisuuksiin nähden kokoveressä) käytettäessä suurinta suositeltua terapeutista annosta.

Akuutti toksisuus:

Hirillä, rotilla ja koirilla, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, havaittiin odotetusti merkkejä μ -opioidimyrkytyksestä suurten yksittäisten laskimoon annettujen remifentaniilibolusannosten antamisen jälkeen. Näissä tutkimuksissa herkimmän lajin, urosrotan, eläimet säilyivät hengissä, kun niille annettiin annos 5 mg/kg. Koirien aivoissa havaitut hypoksian aikaansaamat mikroverenvuodot hävisivät 14 vuorokauden kuluessa lääkkeen antamisesta.

Toistuvien annosten toksisuus:

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusinjektioina, niille aiheutui hengityslamaa kaikissa annosryhmissä ja lisäksi ohimeneviä mikroaivoverenvuotoja koirille. Mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta, eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömillä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan vakavaa hengityslamaa.

Prekliinisten tutkimusten perusteella hengityslama ja sen seuraukset ovat todennäköisin syy, joka voi aiheuttaa ihmisille vakavia haittavaikutuksia.

Kun koirille annettiin glysiinimuotoa yksinään (ts. ilman remifentaniilia) intratekaalisesti, siitä aiheutui ärtyneisyyttä, kipua ja takajalkojen toimintahäiriötä sekä koordinaatio-ongelmia. Näiden vaikutusten uskotaan olevan seurausta glysiinikomponentista. Koska veri toimii paremmin puskurina ja koska laimentuminen on nopeampaa ja Ultivan glysiinipitoisuus on pieni, tällä havainnolla ei ole kliinistä merkitystä Ultivan i.v.-annostuksen kannalta.

Hedelmällisyystutkimukset:

Remifentaniili heikensi urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin vähintään 70 vuorokauden ajan (annoksesta riippumatta). Remifentaniili ei vaikuttanut naarasrottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Remifentaniilin antaminen rotille koko tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen ajan ei vaikuttanut F₁-sukupolven hengissä säilymiseen, kehittymiseen tai hedelmällisyyteen.

Geenitoksisuus:

Remifentaniili ei ollut geenitoksinen niissä lukuisissa *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustutkimuksissa, joita tehtiin, paitsi *in vitro* hiiren lymfooma tk-tutkimuksessa, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatiojärjestelmä. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaille geenitoksista riskiä.

Karsinogeenisuus:

Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**

glysiini
kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
natriumhydroksidi (tarvittaessa pH:n säätöön sopivaan arvoon)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ultivan saa saattaa käyttökuntoon ja laimentaa vain suositeltuihin infuusioliuoksiin (ks. kohta 6.6).

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

Ultivaa ei saa luottaa 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.

6.3 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-/infuusioliuokset pitää käyttää välittömästi. Käyttämätön laimennettu liuos pitää hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Ultiva infuusiokuiva-ainetta on saatavana injektiopulloissa, jotka on valmistettu kirkkaasta, tyyppin I lasista (Ph. Eur.) ja joissa on bromobutyylikumikorkki ja alumiininen suojakorkki:

1 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 3 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa
2 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 5 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa
5 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 10 ml:n injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ultiva valmistetaan i.v.-käyttöä varten lisäämällä käytettävästä injektiopullosta 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 värjäytynyt, ja ettei lasinen injektiopullo 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 injektiopullo 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.

Taulukoissa 6–11 esitetään Ultivan ohjeelliset infuusionopeudet manuaalisesti ohjattua infuusiota käytettäessä:

Taulukko 6. Ultivan infuusionopeudet (ml/kg/h)

Lääkkeen anto- nopeus mikrog/kg/min	Infuusionopeus (ml/kg/h) liuoksille, joiden pitoisuus on			
	20 mikrog/ml 1 mg/50 ml	25 mikrog/ml 1 mg/40 ml	50 mikrog/ml 1 mg/20 ml	250 mikrog/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	ei suositella
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06

0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Taulukko 7. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 20 mikrog/ml liuosta

Infuusionopeus mikrog/kg/min	Potilaan paino (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Taulukko 8. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 25 mikrog/ml liuosta

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

Taulukko 9. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 50 mikrog/ml liuosta

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0

1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Taulukko 10. Ultivan infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 250 mikrog/ml liuosta

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

Taulukossa 11 esitetään remifentaniilipitoisuudet veressä käytettäessä TCI-menetelmää erilaisilla manuaalisesti ohjatuilla infuusionopeuksilla vakaassa tilassa.

Taulukko 11. Arvioidut remifentaniilin pitoisuudet veressä (ng/ml) käyttäen Minto (1997) farmakokineettistä mallia 70 kg, 170 cm, 40-vuotiaalla miespotilaalla, käytettäessä erilaisia manuaalisesti ohjattuja infuusionopeuksia (mikrog/kg/min) vakaassa tilassa.

Ultivan infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Remifentaniilipitoisuus veressä (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 12408, 2 mg: 12409, 5 mg: 12410

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.10.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.08.2018