

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ultiva 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione Ultiva 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione Ultiva 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione Remifentanil

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ultiva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ultiva
3. Come usare Ultiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ultiva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ultiva e a cosa serve

Ultiva contiene un medicinale che si chiama remifentanil. Esso appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come oppioidi, che sono utilizzati per alleviare il dolore. Ultiva differisce da altri medicinali di questo gruppo per la rapida insorgenza e la breve durata d'azione.

Ultiva è usato:

- per evitare che si senta dolore prima e durante un intervento chirurgico
- per evitare che si senta dolore mentre si è in ventilazione meccanica controllata in una Unità di Terapia Intensiva (per pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni).

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ultiva

Non usi Ultiva

- se è allergico a remifentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico a farmaci analoghi del fentanil (antidolorifici, che sono simili a fentanil e che sono legati alla classe di farmaci noti come oppioidi)
- per l'iniezione nel canale spinale
- come unico medicinale per l'induzione dell'anestesia.

➔ Se non è sicuro che quanto sopra esposto si possa applicare anche a lei, prima che le venga somministrato Ultiva ne parli con il medico, l'infermiere o il farmacista.

Avvertenze e precauzioni

- Se è allergico ad un qualsiasi altro medicinale oppioide, come morfina o codeina.
- Se soffre di insufficienza polmonare (potrebbe essere più sensibile alle difficoltà respiratorie)

- Se ha un'età superiore a 65 anni, debole o con un diminuito volume di sangue e/o pressione bassa (è più sensibile nei confronti dei disturbi cardiaci).
- ➔ Se non è sicuro che quanto sopra esposto si possa applicare anche a lei, prima che le venga somministrato Ultiva ne parli con il medico o con l'infermiere

Altri medicinali e Ultiva

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi anche erbe medicinali ed altri farmaci che si possono ottenere senza prescrizione medica.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- farmaci per il cuore o la pressione del sangue, come i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti.

L'uso concomitante di Ultiva e sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà a respirare (depressione respiratoria), coma e può essere potenzialmente fatale. A causa di questo, l'uso concomitante deve essere preso in considerazione solo quando non siano possibili altre opzioni di trattamento.

Tuttavia, se il medico le prescrive Ultiva insieme a sedativi, il medico deve limitare la dose e la durata del trattamento concomitante.

Informi il medico di tutti i sedativi che assume e segua attentamente la raccomandazione del medico sulla dose. Può essere utile informare amici e parenti di essere attenti ai segni e sintomi indicati sopra. Contatti il medico qualora manifestasse tali sintomi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

Il medico valuterà i benefici di questo medicinale se lei è incinta rispetto al rischio per il bambino.

Dopo aver ricevuto questo medicinale deve interrompere l'allattamento al seno per 24 ore. Il latte estratto durante questo periodo dovrà essere scartato e non dovrà essere dato al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se rimane in ospedale per un solo giorno, il medico le dirà quanto tempo dovrà attendere prima di lasciare l'ospedale o guidare l'auto. Può essere pericoloso mettersi alla guida troppo presto dopo aver subito un intervento chirurgico.

Dopo che le è stato somministrato Ultiva non deve assumere alcol fino a completa guarigione.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

Ultiva contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Ultiva

Questo medicinale non deve mai essere autosomministrato. Le verrà sempre somministrato da una persona qualificata.

Ultiva può essere somministrato:

- sottoforma di singola iniezione in vena
- sottoforma di infusione continua in vena. Questo è il caso in cui il farmaco viene somministrato lentamente in un periodo di tempo più lungo.

Il modo in cui viene somministrato il farmaco e la dose che lei riceverà dipendono da:

- l'intervento o il trattamento in Unità di Terapia Intensiva a lei destinati
- l'intensità del dolore

La dose varia da un paziente all'altro. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio per pazienti con problemi ai reni o al fegato.

Dopo l'intervento chirurgico

- ➔ Riferire al medico o all'infermiere se si prova dolore. In caso di dolore dopo l'intervento essi potranno somministrarle altri farmaci antidolorifici.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche inclusa anafilassi: sono rare (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000) nelle persone cui viene somministrato Ultiva. I segni comprendono:

- eruzione cutanea in rilievo e pruriginosa (*orticaria*)
- gonfiore del viso o della bocca (*angioedema*) che provoca difficoltà respiratorie
- collasso.

Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi si rivolga al medico urgentemente.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10:**

- muscoli induriti (*rigidità muscolare*)
- bassa pressione del sangue (*ipotensione*)
- sentirsi male (*nausea*) o stare male (*vomito*).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino ad 1 persona su 10:**

- battito cardiaco lento (*bradicardia*)
- respiro breve (*depressione respiratoria*)
- arresto momentaneo del respiro (*apnea*)
- prurito.

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino ad 1 persona su 100:**

- mancanza di ossigeno (*ipossia*)
- costipazione.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare **fino ad 1 persona su 1.000:**

- battito cardiaco lento (*bradicardia*) seguito da assenza di battito cardiaco (*asistole/arresto cardiaco*) in pazienti che ricevono Ultiva con uno o più anestetici.

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati si sono verificati in un numero assai ridotto di persone, ma la loro frequenza esatta non è nota:

- bisogno fisico di Ultiva (*dipendenza da farmaco*) o necessità di incrementare le dosi per ottenere lo stesso effetto (*tolleranza al farmaco*)
- crisi (*convulsioni*)
- un tipo di battito cardiaco irregolare (*blocco atrioventricolare*).

Effetti indesiderati che si possono avere dopo l'intervento chirurgico

Effetti indesiderati comuni

- brividi
- elevata pressione del sangue (*ipertensione*).

Effetti indesiderati non comuni

- dolori.

Effetti indesiderati rari

- sentirsi molto calmo o assonnato.

Altri effetti indesiderati che si verificano particolarmente dopo brusca interruzione di Ultiva dopo somministrazione prolungata nell'arco di più di 3 giorni

- accelerazione del battito cardiaco (*tachicardia*)
- elevata pressione del sangue (*ipertensione*)
- irrequietezza (*agitazione*).

➔ **Riferire al medico o all'infermiere se uno di questi effetti indesiderati si aggrava o diventa problematico, o se nota un effetto indesiderato non elencato in questo foglio.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ultiva

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare al di sopra dei 25°C.

Ultiva una volta preparato deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione non utilizzata non deve essere gettata nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medico o l'infermiere elimineranno i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Conservare nella confezione originale unitamente a questo foglio.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ultiva

- Il principio attivo è remifentanil cloridrato.

- Gli altri componenti sono glicina, acido cloridrico (per aggiustare il pH) e sodio idrossido (se necessario può essere usato per aggiustare il pH).
- Dopo la ricostituzione secondo istruzioni ogni ml contiene 1 mg di remifentanil.

Descrizione dell'aspetto di Ultiva e contenuto della confezione

Ultiva è disponibile nei seguenti dosaggi:

- Ultiva 1 mg è una polvere sterile, non pirogenica, priva di conservanti, da bianca a biancastra, liofilizzata per concentrato per soluzione per iniezione o infusione, in flaconcino di vetro da 3 ml.
- Ultiva 2 mg è una polvere sterile, non pirogenica, priva di conservanti, da bianca a biancastra, liofilizzata per concentrato per soluzione per iniezione o infusione, in flaconcino di vetro da 5 ml.
- Ultiva 5 mg è una polvere sterile, non pirogenica, priva di conservanti, da bianca a biancastra, liofilizzata per concentrato per soluzione per iniezione o infusione, in flaconcino di vetro da 10 ml.

La polvere verrà mescolata con un fluido appropriato prima di essere iniettata (vedere "Informazioni per i medici o gli operatori sanitari" per maggiori dettagli). Quando mescolato per formare una soluzione, Ultiva è di colore chiaro e trasparente. Ogni dosaggio di Ultiva viene fornito in una confezione che contiene 5 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda
Tel: +39 0687 502 429

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. – Strada provinciale Asolana, 90 - San Polo di Torrile – Parma (Italia)

Glaxo Operations UK Ltd - Harmire Road - Barnard Castle - Regno Unito

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

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Ultiva: Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Per informazioni dettagliate si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Ultiva.

Posologia e modo di somministrazione

Ultiva deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare con personale specificamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'individuazione e nel trattamento degli eventi avversi attesi da potenti oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

Ultiva in infusione continua deve essere somministrato per mezzo di un dispositivo di infusione calibrato in un set infusionale a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale dedicato. Tale set infusionale deve essere connesso, o posto vicino, ad un ago cannula e saturato per ridurre lo spazio morto potenziale (vedere “*Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione*” per ulteriori informazioni, e paragrafo 6.6. dell’RCP, per le tabelle con esempi per la titolazione delle dosi infusionali di Ultiva per peso corporeo, secondo le necessità anestetiche dei pazienti).

Ultiva può anche essere somministrato tramite infusione target-controlled (TCI) usando un apposito dispositivo di infusione che incorpora il modello farmacocinetico di Minto con covariate per l’età e la massa corporea magra (lean body mass - LBM) (*Anesthesiology* 1997; 86: 10-23).

Si deve prestare attenzione al fine di evitare l’ostruzione o il distacco del set infusionale e di rimuovere in modo adeguato il residuo di Ultiva presente nel set infusionale dopo l’uso (vedere “*Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego*”).

Ultiva deve essere somministrato solo per via endovenosa e non deve essere somministrato per via epidurale od intratecale (vedere “*Controindicazioni*”).

Diluizione

Ultiva può essere ulteriormente diluito dopo ricostituzione.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere “*Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione*”.

Per infusioni a controllo manuale Ultiva può essere diluito in un range di concentrazioni da 20 a 250 µg/ml (50 µg/ml è la diluizione raccomandata per gli adulti e 20-25 µg/ml per i pazienti pediatrici a partire da un anno di età).

Per infusioni target-controlled (TCI) la diluizione raccomandata di Ultiva varia da 20 a 50 µg/ml.

Anestesia generale

La somministrazione di Ultiva deve essere adattata sulla base della risposta individuale del paziente.

Adulti

Somministrazione tramite Infusione a Controllo Manuale

La Tabella 1 riassume le dosi iniziali di iniezione/infusione per minuto e l'intervallo delle dosi:

Tabella 1 Linee Guida di Dosaggio per gli Adulti

INDICAZIONE	INIEZIONE BOLO (µg/Kg)	INFUSIONE CONTINUA (µg/Kg/min)	
		Dose iniziale di infusione	Intervallo dosi
Induzione anestesia	1 (da somministrarsi in non meno di 30 sec.)	0,5 - 1	-
Mantenimento dell’anestesia in pazienti ventilati:			
• Protossido di azoto (66%)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
• Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
• Propofol (dose iniziale 100 µg/Kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

Ultiva, quando iniettato in bolo lento, deve essere somministrato durante un tempo non inferiore a 30 secondi.

Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano ed il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia (vedere in questo paragrafo alla sezione "*Medicazione concomitante*").

Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con altri ipnotici diversi da quelli elencati in Tabella 1.

Induzione dell'anestesia: per l'induzione dell'anestesia, Ultiva deve essere somministrato con una dose standard di un agente ipnotico, quale propofol, tiopentale od isoflurano. Ultiva può essere somministrato ad una dose di 0,5-1 µg/kg/minuto con o senza l'iniezione di un bolo iniziale lento di 1 µg/kg somministrato in un tempo non inferiore a 30 secondi. Non è necessaria l'iniezione di un bolo qualora si debba praticare l'intubazione endotracheale più di 8-10 minuti dopo l'inizio dell'infusione di Ultiva.

Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati: successivamente all'intubazione endotracheale, la dose di infusione per minuto di Ultiva deve essere diminuita, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato in Tabella 1.

A causa della rapida insorgenza e della breve durata dell'azione di Ultiva, la dose/minuto durante l'anestesia può essere titolata in aumento secondo incrementi dal 25 al 100% o in diminuzione secondo decrementi dal 25 al 50%, ogni 2-5 minuti al fine di ottenere il livello desiderato di risposta µ-oppioide. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate lentamente iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

Anestesia in pazienti che respirano spontaneamente con vie aeree protette (ad es. anestesia con maschera laringea): è probabile che nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente con vie aeree protette si possa verificare depressione respiratoria. E' necessario prestare particolare attenzione nell'adattare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita. La dose infusionale iniziale raccomandata per l'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente è di 0,04 µg/kg/minuto, con successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. E' stato studiato l'intervallo di dosi infusionali compreso tra 0,025 e 0,1 microgrammi/kg/minuto.

L'iniezione in bolo non è raccomandata in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente.

Ultiva non deve essere usato come analgesico nelle procedure nelle quali i pazienti rimangono coscienti oppure non ricevono alcun ausilio respiratorio durante la procedura.

Medicazione concomitante: il remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici inalati, ipnotici e benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere "*Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione*").

L'uso concomitante di remifentanil ha consentito la riduzione delle dosi fino al 75% dei seguenti agenti anestetici: isoflurano, tiopentale, propofol, temazepam.

Linee guida per l'interruzione/proseguimento della somministrazione nel periodo post-operatorio immediato: dopo l'interruzione della somministrazione, a causa della cessazione rapida dell'azione di Ultiva, non sarà più presente alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore post-operatorio, devono essere somministrati analgesici prima di interrompere la somministrazione di Ultiva. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata al tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria.

Nel caso in cui non sia stata stabilita un'analgesia a più lunga durata d'azione prima della fine dell'intervento chirurgico, può essere necessario continuare la somministrazione di Ultiva per

mantenere l'analgesia durante il periodo post-operatorio immediato, fino a che l'analgesia a più lunga durata d'azione abbia raggiunto il suo massimo effetto.

In questo paragrafo alla sezione “*Uso in terapia intensiva*” sono riportate le linee guida per l'uso in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente.

Nei pazienti con respirazione spontanea, la velocità di infusione di Ultiva deve inizialmente essere ridotta a 0,1 µg/kg/minuto. Successivamente la velocità di infusione può essere aumentata o diminuita entro un massimo di 0,025 microgrammi/kg/minuto ogni 5 minuti, per mantenere in equilibrio il livello di analgesia e la frequenza respiratoria del paziente. Ultiva deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente equipaggiata per il monitoraggio e l'assistenza della funzione respiratoria e cardiovascolare, sotto l'attento controllo di personale specificamente qualificato nell'individuazione e nel trattamento degli effetti respiratori di oppioidi potenti.

L'impiego di iniezioni in bolo di Ultiva nel trattamento del dolore durante il periodo post-operatorio, non è raccomandato in pazienti con respirazione spontanea.

Somministrazione tramite infusione target-controlled (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati: Ultiva in TCI deve essere usato in associazione con agenti ipnotici endovenosi od inalatori durante l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere Tabella 1). In associazione con questi agenti, una adeguata analgesia per l'induzione dell'anestesia e per l'intervento chirurgico si può in genere ottenere con concentrazioni ematiche target di remifentanil variabili da 3 ad 8 ng/ml. Ultiva deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente. Per interventi chirurgici particolarmente dolorosi possono essere necessarie concentrazioni ematiche target fino a 15 ng/ml.

Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per il mantenimento dell'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia (vedere Tabella 1 e in questo paragrafo alla sezione “*Medicazione concomitante*”).

Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil raggiunte tramite infusione a controllo manuale vedere paragrafo 6.6 dell'RCP, Tabella 11.

Dal momento che non esistono dati sufficienti, non è raccomandata la somministrazione di Ultiva tramite TCI per l'anestesia con ventilazione spontanea.

Linee guida per l'interruzione/proseguimento della somministrazione nel periodo post-operatorio immediato: alla fine dell'intervento quando l'infusione TCI viene interrotta o la concentrazione target è ridotta, è verosimile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil variabili da 1 a 2 ng/ml. Come con l'infusione a controllo manuale, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a più lunga durata di azione (vedere in questo paragrafo alla sezione “*Somministrazione tramite infusione a controllo manuale - Linee guida per l'interruzione*”).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, non è raccomandata la somministrazione di Ultiva tramite TCI nella gestione dell'analgesia post-operatoria.

Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

La somministrazione contemporanea di Ultiva ed un anestetico somministrato per via endovenosa per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata in dettaglio e, di conseguenza, non è raccomandata. Ultiva in TCI non è stato studiato nei pazienti pediatrici e pertanto non è raccomandata in questi pazienti la somministrazione di Ultiva tramite TCI. Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano i dosaggi sottoriportati:

Tabella 2. Linee Guida di dosaggio per i Pazienti Pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

AGENTE ANESTETICO CONCOMITANTE*	INIEZIONE BOLO (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA (µg/kg/min)	
		Dose iniziale di infusione	<u>Intervallo standard dosi di mantenimento</u>
Alotano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevoflurano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

* somministrato contemporaneamente a protossido di azoto/ossigeno in rapporto di 2:1

Ultiva, quando iniettato in bolo, deve essere somministrato durante un tempo non inferiore a 30 secondi. L'intervento chirurgico deve iniziare non prima che siano trascorsi almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione, se non è stata somministrata una dose in bolo contemporaneamente. Per la sola somministrazione protossido di azoto (70%) con Ultiva, il rapporto standard di infusione per il mantenimento deve essere compreso fra 0,4 e 3 µg/kg/min e, sebbene non valutato specificatamente, i dati nell'adulto suggeriscono che 0,4 µg/kg/min siano un dosaggio iniziale appropriato. I pazienti pediatrici devono essere monitorati e la dose titolata fino al punto di analgesia appropriato per l'intervento chirurgico.

Medicazione concomitante: alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agenti anestetici ipnotici necessari a mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati nella misura sopra raccomandata per evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia. Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella con remifentanil (vedere in questo paragrafo alla sezione "*Adulti – medicazione concomitante*").

Linee guida per il trattamento del paziente nell'immediato periodo post-operatorio

Individuazione di una analgesia alternativa da somministrare prima della interruzione di Ultiva: a causa della rapida cessazione dell'azione di Ultiva, entro 5-10 minuti dalla sua interruzione, non sarà più presente alcuna attività residua. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di Ultiva. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico, della dose e del momento della sua somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere individualmente appropriata al tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere "*Avvertenze speciali e precauzioni d'uso*").

Neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno)

C'è una limitata esperienza di studi clinici con remifentanil in neonati ed infanti (età inferiore ad 1 anno; vedere *paragrafo 5.1 dell'RCP*). Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quello visto negli adulti dopo la correzione delle differenze in base al peso corporeo (vedere *paragrafo 5.2 dell'RCP*). Tuttavia, poichè non ci sono dati clinici sufficienti, la somministrazione di Ultiva è da evitare nei pazienti appartenenti a questo gruppo di età.

Uso in Anestesia Totale Endovenosa (TIVA): c'è una limitata esperienza di studi clinici con remifentanil nel TIVA negli infanti (vedere *paragrafo 5.1 dell'RCP*). Tuttavia, i dati clinici disponibili non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

Anestesia in cardiocirurgia

Somministrazione tramite infusione a controllo manuale

Tabella 3. Linee guida di Dosaggio per Anestesia in Cardiochirurgia

INDICAZIONE	INIEZIONE BOLO ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)	INFUSIONE CONTINUA ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	
		Dose iniziale di infusione	Intervallo standa rd dosi di infusio ne
Intubazione	non raccomandata	1	---
Mantenimento anestesia			
Isoflurano (dose iniziale 0,4 MAC)	0,5 – 1	1	0,003 – 4
Propofol (dose iniziale 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	0,5 – 1	1	0,01 – 4,3
Continuazione dell'analgesia post-operatoria, prima dell'estubazione	non raccomandata	1	0 – 1

Induzione dell'anestesia: dopo somministrazione di un ipnotico per raggiungere la perdita di coscienza, Ultiva deve essere somministrato ad una dose iniziale di infusione di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Nei pazienti sottoposti a cardiochirurgia, non si raccomanda la somministrazione in bolo di Ultiva durante l'induzione dell'anestesia. L'intubazione endotracheale non deve essere fatta fino ad almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione di Ultiva.

Mantenimento dell'anestesia: successivamente all'intubazione endotracheale la velocità di infusione di Ultiva deve essere titolata in base alla necessità del paziente. Possono essere somministrate lentamente dosi supplementari in bolo, se necessarie. Ai pazienti cardiaci ad alto rischio, quali quelli con funzionalità ventricolare ridotta o sottoposti a chirurgia valvolare, deve essere somministrata in bolo una dose massima di 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Queste raccomandazioni sul dosaggio si applicano anche nel corso di bypass cardiopolmonare in ipotermia (vedere paragrafo 5.2. dell'RCP).

Medicazione concomitante: alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agenti anestetici ipnotici necessari a mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come sopra raccomandato per evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia. Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella con remifentanil (vedere in questo paragrafo "Adulti – medicazione concomitante").

Linee guida per il trattamento post-operatorio del paziente

Proseguimento post-operatorio di Ultiva per fornire analgesia nel periodo precedente all'estubazione: si raccomanda di mantenere l'infusione di Ultiva a livello della dose finale intra-operatoria durante il trasferimento dei pazienti al reparto post-operatorio. All'arrivo in questo reparto, il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere strettamente monitorato ed il tasso di infusione di Ultiva deve essere adattato alle necessità individuali del paziente (vedere in questo paragrafo alla sezione "Uso in terapia intensiva", per ulteriori informazioni sul trattamento dei pazienti in terapia intensiva).

Individuazione di una analgesia alternativa da somministrare prima della interruzione di Ultiva: a causa della cessazione molto rapida dell'azione di Ultiva, entro 5-10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione, non è più presente alcuna attività oppioide residua. Prima di interrompere la somministrazione di Ultiva, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi ed agenti sedativi in un tempo sufficientemente precoce da permettere che l'effetto terapeutico di queste sostanze possa stabilizzarsi. Si raccomanda pertanto che la scelta dell'analgesico, della dose e del momento della sua somministrazione sia programmata in anticipo, prima che il paziente venga distaccato dalla ventilazione assistita.

Linee guida per l'interruzione della somministrazione di Ultiva: a causa della rapida cessazione dell'azione di Ultiva, in pazienti cardiaci sono stati riportati ipertensione, brividi e dolore immediatamente dopo l'interruzione della somministrazione di Ultiva (vedere sezione 4 del foglio illustrativo per il paziente “*Possibili effetti indesiderati*”). Per minimizzare il rischio di queste evenienze, deve essere stabilita una analgesia alternativa adeguata (come sopra riportato) prima che venga interrotta l'infusione di Ultiva. La velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% ad intervalli di almeno 10 minuti fino alla interruzione della infusione.

Durante il distacco dal respiratore l'infusione di Ultiva non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessità. Le variazioni emodinamiche quali ipertensione e tachicardia devono essere trattate appropriatamente con agenti alternativi.

Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte dello schema terapeutico adottato per il passaggio alla analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di fornire adeguata analgesia post-operatoria deve sempre essere valutato rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da questi agenti.

Somministrazione tramite infusione target-controlled (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia: Ultiva in TCI deve essere usato in associazione con agenti ipnotici endovenosi od inalatori durante l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere Tabella 3). In associazione con questi agenti, si ottiene in genere una adeguata analgesia per gli interventi in cardiocirurgia con concentrazioni ematiche target di remifentanil pari ai livelli superiori del range usato in chirurgia generale. A seguito della titolazione di remifentanil in base alla risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state usate concentrazioni ematiche fino a 20 ng/ml. Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per il mantenimento dell'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia (vedere Tabella 3 e in questo paragrafo alla sezione “*Medicazione concomitante*”).

Per informazione sulle concentrazioni ematiche di remifentanil raggiunte tramite infusione a controllo manuale vedere Tabella 11, paragrafo 6.6 dell'RCP.

Linee guida per l'interruzione/proseguimento della somministrazione nel periodo post-operatorio immediato: alla fine dell'intervento quando l'infusione TCI è interrotta o la concentrazione target è ridotta, è verosimile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil variabili da 1 a 2 ng/ml. Come con l'infusione a controllo manuale, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a più lunga durata di azione (vedere in questo paragrafo alla sezione “*Somministrazione tramite infusione controllata manualmente - Linee guida per l'interruzione*”).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, non è raccomandata la somministrazione di Ultiva tramite TCI nella gestione dell'analgesia post-operatoria.

Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

I dati sono insufficienti per fare raccomandazioni sul dosaggio per l'uso durante l'anestesia in cardiocirurgia.

Uso in terapia intensiva

Adulti

Ultiva può essere usato per ottenimento dell'analgesia nei pazienti in terapia intensiva meccanicamente ventilati. Se necessario, devono essere somministrati farmaci sedativi.

La sicurezza e l'efficacia di Ultiva sono state stabilite da studi clinici controllati di durata fino a tre giorni, condotti su pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica (vedere in questo paragrafo alla sezione "Pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva" e paragrafo 5.2 dell'RCP). Pertanto, deve essere evitato l'uso di Ultiva per un trattamento della durata superiore a tre giorni.

Ultiva in TCI non è stato studiato nei pazienti in terapia intensiva e pertanto non è raccomandata in questi pazienti la somministrazione di Ultiva tramite TCI.

Negli adulti, si raccomanda che la somministrazione di Ultiva deve iniziare con l'infusione di una dose che va da 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/ora). La velocità di infusione dose per minuto deve essere titolata con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/ora) per raggiungere il livello desiderato di analgesia. Deve passare un periodo di almeno 5 minuti tra un incremento della dose e il successivo. Il paziente deve essere regolarmente ricontrollato e la dose di Ultiva da infondere va modificata di conseguenza. Se la dose da infondere raggiunge i 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/ora) ed è richiesta sedazione, deve essere iniziata la somministrazione di un appropriato agente sedativo (vedi sotto). La dose del sedativo deve essere titolata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta una ulteriore analgesia, possono essere eseguiti ulteriori aumenti delle dosi infusionali di Ultiva con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/ora).

La Tabella 4 riassume le dosi iniziali da infondere e l'intervallo della dose tipica per ottenere l'analgesia nei singoli pazienti:

Tabella 4. Linee guida sui Dosaggi per l'uso di Ultiva in Terapia Intensiva

INFUSIONE CONTINUA µg/kg/min (µg/kg/ora)	
Dose iniziale	Range
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,38) a 0,74 (44,6)

Non sono raccomandate in terapia intensiva dosi in bolo di Ultiva.

L'uso di Ultiva riduce il dosaggio necessario di qualsiasi agente sedativo concomitante.

Le dosi iniziali tipiche per gli agenti sedativi, se richiesti, sono riportate in Tabella 5.

Tabella 5. Dose iniziale raccomandata degli agenti sedativi, se richiesti:

Agenti sedativi	Bolo (mg/kg)	Infusione (mg/kg/ora)
Propofol	Fino a 0,5	0,5
Midazolam	Fino a 0,03	0,03

Per consentire la titolazione separata dei singoli agenti, gli agenti sedativi non devono essere miscelati insieme nella stessa sacca infusionale.

Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione: può essere richiesto un aumento della dose da infondere in corso di Ultiva per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose quali l'aspirazione endotracheale, la medicazione di ferite e la fisioterapia. Si raccomanda che venga mantenuta una dose infusionale di Ultiva di almeno 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) per almeno 5 minuti prima dell'inizio della procedura di stimolazione. Possono essere fatte ulteriori modifiche della dose ogni 2-5 minuti con incrementi del 25%-50% prima di, o in risposta a, richieste ulteriori di analgesia. Per fornire ulteriore anestesia durante procedure di stimolazione è stata infusa una dose media di 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/ora), con un massimo di 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/ora).

Induzione di analgesia alternativa prima dell'interruzione di Ultiva: a causa della durata assai breve dell'azione di Ultiva, non rimane alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti dopo la interruzione, qualunque durata abbia avuto l'infusione.

Dopo la somministrazione di Ultiva, deve essere presa in considerazione la possibilità che si verifichi tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione di Ultiva, si devono somministrare ai

pazienti agenti analgesici e sedativi alternativi per prevenire l'iperalgia e modifiche emodinamiche associate. Questi farmaci devono essere somministrati in anticipo e con tempi che siano sufficienti a consentire che si stabiliscano gli effetti terapeutici degli stessi. Le opzioni per l'analgia includono trattamenti orali ad azione prolungata, endovenosi o analgia regionale controllati da un infermiere o dal paziente. Tali tecniche devono essere sempre titolate in base alle esigenze del singolo paziente considerato che l'infusione di Ultiva viene ridotta. Si raccomanda che la scelta del farmaco, o dei farmaci, la dose e il tempo di somministrazione siano stabiliti prima dell'interruzione di Ultiva.

Durante una somministrazione prolungata di oppioidi μ -agonisti, è possibile lo sviluppo di tolleranza.

Linee guida per l'estubazione e l'interruzione di Ultiva: per assicurare una graduale uscita dal regime a base di Ultiva, è necessario che la dose da infondere di Ultiva sia titolata in parti di 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ora}$) in un periodo fino ad 1 ora prima dell'estubazione.

A seguito dell'estubazione, la dose da infondere deve essere ridotta con decrementi del 25% ad intervalli di almeno 10 minuti fino a che l'infusione non viene sospesa. Durante la riduzione graduale della ventilazione, l'infusione di Ultiva non deve aumentare e si può effettuare solo una titolazione verso il basso, integrando con analgesici alternativi come richiesto.

Alla interruzione di Ultiva, la cannula e.v. deve essere pulita o rimossa per prevenire involontarie somministrazioni successive.

Il paziente deve essere attentamente monitorato quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte del regime di transizione verso una analgia alternativa. Il beneficio di fornire una adeguata analgia deve essere sempre rapportato al potenziale rischio di depressione respiratoria con tali agenti.

Pazienti pediatrici in terapia intensiva

Non esistono dati disponibili per l'uso nei pazienti pediatrici.

Pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva

Nei pazienti con insufficienza renale compresi quelli sottoposti a terapia per trapianto renale, non è necessaria alcuna modifica delle dosi sopra raccomandate, tuttavia la clearance del metabolita acido carbonilico è ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere *paragrafo 5.2 dell'RCP*).

Gruppi speciali di pazienti

Anziani (oltre i 65 anni)

Anestesia generale: la dose iniziale di remifentanil, somministrata a pazienti di età superiore a 65 anni, deve essere la metà della dose raccomandata nell'adulto e dovrà essere in seguito titolata sulla base delle necessità individuali del paziente; ciò in quanto in questi pazienti è stato osservato un incremento della sensibilità agli effetti farmacologici del remifentanil.

Tale modifica posologica si applica a tutte le fasi dell'anestesia, comprese l'induzione, il mantenimento e l'analgia post-operatoria immediata.

A causa dell'aumentata sensibilità ad Ultiva nei pazienti anziani, quando si somministra Ultiva per mezzo di TCI in questa popolazione, la concentrazione target iniziale deve essere compresa tra 1,5 - 4 ng/ml, con successiva titolazione in base alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia: non è richiesta riduzione della dose iniziale (vedere in questo paragrafo alla sezione "*Anestesia in cardiocirurgia*").

Terapia intensiva: non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere in questo paragrafo alla sezione "*Uso in terapia intensiva*").

Pazienti obesi

Per l'infusione a controllo manuale si raccomanda che nei pazienti obesi il dosaggio di Ultiva venga ridotto e sia calcolato sulla base del peso corporeo ideale, poiché la clearance ed il volume di

distribuzione di remifentanil si correlano in modo migliore con il peso corporeo ideale piuttosto che con quello reale.

Con il calcolo della massa corporea magra (lean body mass – LBM) usato nel modello di Minto, la LBM probabilmente viene sottostimata in pazienti di sesso femminile con un indice di massa corporea (BMI) superiore a 35 kg/m² e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (BMI) superiore a 40 kg/m². Remifentanil somministrato tramite TCI deve essere usato con cautela in questi pazienti per evitare sottodosaggio.

Pazienti con compromissione renale

Sulla base degli studi finora condotti non è necessaria una modifica della posologia nei pazienti con compromissione renale, compresi i pazienti in terapia intensiva.

Pazienti con compromissione epatica

Studi condotti in un limitato numero di pazienti con compromissione epatica non rendono necessaria alcuna particolare raccomandazione posologica. Tuttavia, pazienti con grave insufficienza epatica possono essere leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria del remifentanil (vedere “*Avvertenze speciali e precauzioni d’uso*”).

Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

Neurochirurgia

La limitata esperienza clinica in pazienti sottoposti a neurochirurgia ha mostrato che non è necessaria alcuna particolare raccomandazione posologica.

Pazienti ASA III/IV

Anestesia generale: la somministrazione di Ultiva deve effettuarsi con cautela nei pazienti ASA III/IV, dato che in questi pazienti gli effetti emodinamici di oppioidi potenti possono essere più pronunciati. Pertanto si raccomanda la riduzione del dosaggio iniziale e la successiva titolazione fino al raggiungimento dell’effetto. Nei pazienti pediatrici non esistono dati sufficienti per raccomandare un dosaggio.

Per la TCI, un target iniziale più basso pari a 1,5 - 4 ng/ml deve essere usato in pazienti ASA III/IV e successivamente titolato in base alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia: non è richiesta riduzione della dose iniziale (vedere in questa sezione – “*Anestesia in cardiocirurgia*”).

Controindicazioni

Ultiva è controindicato per l’impiego epidurale ed intratecale in quanto nella formulazione è presente glicina (vedere *paragrafo 5.3 dell’RCP*).

Ultiva è controindicato in pazienti con ipersensibilità accertata verso il principio attivo, altri analoghi del fentanil o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al *paragrafo 6.1 dell’RCP*.

Ultiva è controindicato per l’impiego come unico agente per l’induzione dell’anestesia.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ultiva deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l’assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare con personale specificamente qualificato nell’impiego di farmaci anestetici e nell’individuazione e nel trattamento degli eventi avversi attesi da potenti oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita. L’uso di Ultiva in pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non è raccomandato per trattamenti di durata superiore ai tre giorni.

I pazienti con nota ipersensibilità agli oppioidi di una classe diversa possono presentare una reazione di ipersensibilità a seguito della somministrazione di Ultiva. Si deve prestare cautela prima di utilizzare Ultiva in questi pazienti (vedere “*Controindicazioni*”).

Cessazione rapida dell'azione/Passaggio ad analgesia alternativa

A causa della breve durata di azione di Ultiva, entro 5-10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione, non sarà più presente alcuna attività oppioide residua. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di Ultiva. Deve essere presa in considerazione in caso di impiego in terapia intensiva la possibilità che si verifichino tolleranza, iperalgesia e modifiche emodinamiche associate. Prima dell'interruzione della somministrazione di Ultiva, devono essere somministrati ai pazienti analgesici alternativi e farmaci sedativi. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa dare il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico/i, della dose e del momento della somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere adattata al tipo di intervento chirurgico cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria prevista. Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte del regime adottato per il passaggio alla analgesia alternativa, il beneficio di fornire adeguata analgesia post-operatoria deve sempre essere valutato in rapporto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da questi agenti.

Rischio dall'uso concomitante di sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Ultiva e sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati, può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione contemporanea di questi sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non siano possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere Ultiva insieme a sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale proposito, si raccomanda fortemente di informare i pazienti, e chi se ne prende cura, di essere attenti a tali sintomi (vedere paragrafo *Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione*).

Interruzione del trattamento

A seguito della sospensione di remifentanil sintomi che comprendano tachicardia, ipertensione e agitazione sono stati riportati non frequentemente dopo brusca interruzione, specie dopo che la somministrazione sia stata protratta per più di tre giorni. Dove riportato ciò, la re-introduzione e la riduzione dell'infusione sono risultate benefiche.

L'utilizzo di Ultiva nei pazienti in terapia intensiva meccanicamente ventilati non è raccomandato per un trattamento di durata superiore ai 3 giorni.

Rigidità muscolare - prevenzione e trattamento

Alle dosi raccomandate, si può verificare rigidità muscolare. Come con altri oppioidi, l'incidenza della rigidità muscolare è correlata alla dose ed alla velocità di somministrazione. Pertanto l'iniezione del farmaco in bolo lento deve essere somministrata in un periodo di tempo non inferiore a 30 secondi. La rigidità muscolare indotta da remifentanil deve avvenire tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente con appropriate misure di supporto. L'eccessiva rigidità muscolare che si verifica durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata mediante la somministrazione di un agente bloccante neuromuscolare e/o ulteriori farmaci ipnotici.

La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come analgesico può essere trattata interrompendo la somministrazione di remifentanil o diminuendone la velocità di infusione dose per minuto. La risoluzione della rigidità muscolare successiva all'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro qualche minuto. In alternativa può essere somministrato un oppioide antagonista, tuttavia questo può antagonizzare l'effetto analgesico del remifentanil od attenuarlo.

Prevenzione e trattamento della depressione respiratoria

Come per tutti i farmaci oppioidi ad elevata potenza, l'analgesia profonda è accompagnata da marcata depressione respiratoria. Pertanto remifentanil deve essere impiegato solo in strutture in grado di monitorare e trattare la depressione respiratoria. I pazienti con disfunzioni respiratorie devono essere seguiti con particolare cura.

La comparsa di depressione respiratoria deve essere trattata in modo appropriato, compresa la riduzione della velocità di infusione dose per minuto del 50% o l'interruzione temporanea dell'infusione stessa.

A differenza degli altri analoghi del fentanil, remifentanil non ha dimostrato di causare depressione respiratoria ricorrente anche dopo somministrazione prolungata.

Tuttavia, dato che numerosi fattori possono influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente ed abbia raggiunto una adeguata ventilazione spontanea prima di lasciare l'area operatoria.

Effetti cardiovascolari

Il rischio di effetti cardiovascolari, quali ipotensione e bradicardia che possono raramente essere la causa di arresto asistolico/arresto cardiaco (vedere paragrafo 4 del Foglio Illustrativo e “*Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione*”) può essere limitato riducendo la velocità di infusione di Ultiva o la dose di anestetici concomitanti, o usando, come appropriato soluzioni per somministrazione endovenosa, agenti vasopressori, o anticolinergici.

I pazienti debilitati, ipovolemici, ipotesici ed anziani, possono essere più sensibili agli effetti cardiovascolari del remifentanil.

Somministrazione involontaria

Ultiva può essere presente nello spazio morto dei deflussori per la somministrazione endovenosa e/o della cannula, in una quantità sufficiente a causare depressione respiratoria, apnea e/o rigidità muscolare se tali dispositivi vengono dilavati con soluzioni infusionali o altri farmaci. Tale eventualità può essere evitata somministrando Ultiva in un set infusionale a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale dedicato che venga rimosso quando la somministrazione di Ultiva sia interrotta.

Neonati/bambini

Ci sono pochi dati disponibili sull'impiego in neonati e bambini al di sotto di 1 anno di età (vedere “*Posologia e Modo di Somministrazione - Neonati e bambini (di età inferiore ad 1 anno)*”) e paragrafo 5.1 dell'RCP).

Abuso di farmaco

Come per altri oppioidi remifentanil può produrre dipendenza.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Remifentanil non viene metabolizzato dalle plasmacolinesterasi e pertanto non si prevedono interazioni con i farmaci metabolizzati da detti enzimi.

Come con altri oppioidi, remifentanil, sia somministrato per infusione a controllo manuale sia tramite TCI, diminuisce le dosi di anestetici somministrati per via endovenosa od inalatoria e di benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo “*Posologia e Modo di Somministrazione*”). Se le dosi di farmaci ad attività deprimente il SNC, somministrati in concomitanza, non sono ridotte, i pazienti possono andare incontro ad un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati associati a tali farmaci.

Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati: L'uso concomitante di oppioidi con sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e

decesso a causa dell'effetto cumulativo di inibizione del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo *Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*). Gli effetti cardiovascolari di Ultiva (ipotensione e bradicardia - vedere paragrafi Possibili Effetti indesiderati del foglio illustrativo e *Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*), possono essere esacerbati in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardio-depressivi, quali beta-bloccanti e calcio antagonisti.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Ultiva deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se remifentanil sia escreto nel latte umano. Tuttavia, poiché gli analoghi del fentanil vengono escreti nel latte umano e composti correlati al remifentanil sono stati trovati nel latte di ratti trattati con remifentanil, le madri che allattano devono essere informate di interrompere l'allattamento al seno per le 24 ore successive alla somministrazione di remifentanil.

Travaglio e parto

Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di remifentanil durante il travaglio ed il parto cesareo. È noto che il remifentanil attraversa la barriera placentare e che gli analoghi del fentanil possono causare depressione respiratoria nel bambino.

Sovradosaggio

Come con tutti gli analgesici oppioidi potenti, il sovradosaggio tende a manifestarsi come un ampliamento dell'azione farmacologica prevedibile del remifentanil. A causa della durata d'azione particolarmente breve di Ultiva, il potenziale di effetti deleteri conseguenti al sovradosaggio è limitato al periodo di tempo immediatamente successivo alla somministrazione del farmaco. La risposta all'interruzione della somministrazione è rapida con il ritorno al valore di base entro 10 minuti. In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare i seguenti provvedimenti: interrompere la somministrazione di Ultiva, mantenere la pervietà delle vie aeree, iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere una adeguata funzione cardiovascolare. Se alla rigidità muscolare si associa la depressione respiratoria, può essere richiesta la somministrazione di un bloccante neuromuscolare per facilitare la respirazione controllata o assistita. Possono essere impiegate soluzioni per via endovenosa ed agenti vasopressori per il trattamento dell'ipotensione ed altre misure di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di un oppioide-antagonista come il naloxone può essere impiegata come antidoto specifico per trattare la depressione respiratoria grave e la rigidità muscolare. È improbabile che la durata della depressione respiratoria seguente il sovradosaggio di Ultiva superi la durata di azione dell'oppioide-antagonista.

Incompatibilità

Ultiva deve essere ricostituito e diluito esclusivamente con le soluzioni infusionali raccomandate (vedere *“Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione”*).

Non deve essere ricostituito, diluito o miscelato con soluzione di Ringer Lattato o di Ringer Lattato e Glucosio al 5%.

Ultiva non deve essere mescolato con propofol nella medesima sacca infusionale prima della somministrazione.

La somministrazione di Ultiva nel medesimo set infusionale con sangue/siero/plasma non è raccomandata come esterasi non specifiche presenti negli emoderivati possono dar luogo, per mezzo di idrolisi del remifentanil, al suo metabolita inattivo.

Ultiva non deve essere mescolato ad altri agenti terapeutici prima della sua somministrazione.

Periodo di validità

Flaconi da 1 mg - 18 mesi.

Flaconi da 2 mg - 2 anni.

Flaconi da 5 mg - 3 anni.

Soluzione ricostituita:

La soluzione ricostituita di Ultiva è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso non venga usato immediatamente, sia i tempi di conservazione durante l'utilizzo che le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sono superiori a 24 ore con temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione non abbia avuto luogo in condizioni controllate e di asepsi.

Soluzione diluita:

Tutte le soluzioni diluite di Ultiva per iniezione/infusione devono essere usate immediatamente. Ogni soluzione diluita inutilizzata deve essere eliminata.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ultiva deve essere preparato per l'impiego endovenoso aggiungendo, come appropriato, 1, 2 o 5 ml di liquido diluente per ottenere una soluzione ricostituita, che sia chiara, incolore, e praticamente senza particelle, con una concentrazione di approssimativamente 1 mg/ml di remifentanyl. Dopo la ricostituzione, controllare visivamente il prodotto (dove il contenitore lo permetta) per assicurarsi che sia chiaro, incolore e praticamente senza particelle. Il prodotto ricostituito è solo per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ultiva non deve essere somministrato tramite infusione a controllo manuale senza ulteriore diluizione fino a concentrazioni da 20 a 250 µg/ml (la diluizione raccomandata è 50 µg/ml per gli adulti e 25-50 µg/ml nei pazienti pediatrici a partire da un anno di età).

Ultiva non deve essere somministrato tramite TCI senza ulteriore diluizione (la diluizione raccomandata per la somministrazione tramite TCI varia da 20 a 50 µg/ml).

La diluizione dipende dalla capacità tecnica del set infusionale e dalle previste necessità del paziente.

Uno dei liquidi infusionali di seguito elencati deve essere usato per la diluizione:

Acqua per preparazioni iniettabili

Glucosio al 5% per preparazioni iniettabili

Glucosio al 5% e Cloruro di Sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili

Cloruro di Sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili

Cloruro di Sodio allo 0,45% per preparazioni iniettabili

Dopo diluizione, controllare visivamente il prodotto per assicurarsi che sia chiaro, incolore, praticamente privo di particelle e che il contenitore non sia danneggiato. Scartare la soluzione nel caso in cui si osservino tali difetti.

Ultiva è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali quando somministrato in un catetere endovenoso in funzione:

Ringer Lattato per preparazioni iniettabili

Ringer Lattato e Glucosio al 5% per preparazioni iniettabili.

Ultiva è compatibile con propofol quando somministrato in un catetere endovenoso in funzione.

Agenzia Italiana del Farmaco