

Ultiva

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó liófilo injetável

2mg

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ultiva®
cloridrato de remifentanila

APRESENTAÇÕES

Pó líofilo injetável para administração intravenosa na seguinte concentração:

Ultiva® 2 mg – embalagem com 5 frascos-ampola

USO INTRAVENOSO.

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 2 mg de **Ultiva®** contém:

cloridrato de remifentanila (equivalente a 2 mg de remifentanila)	2,194 mg
excipientes*	q.s.p. 1 frasco-ampola

* excipientes: glicina, ácido clorídrico.

Diluinte: água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ultiva® é indicado como agente analgésico na indução e/ou manutenção da anestesia geral durante procedimentos cirúrgicos, entre eles a cirurgia cardíaca. É indicado também na continuação da analgesia durante o período pós-operatório imediato, sob estrito controle, e durante a transição para a analgesia de longa duração.

Ultiva® é igualmente indicado para promover analgesia e sedação em pacientes ventilados mecanicamente em unidade de terapia intensiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ultiva® mostrou ser eficaz na sedação analgésica e bem tolerado, apresentando semelhança de efeitos adversos em comparação aos hipnóticos¹.

Ultiva® mostrou-se também eficaz na prevenção do aumento da pressão arterial média (sem efeitos adversos como a bradicardia²).

Ultiva®, em associação com hipnóticos, reduz de forma significativa o tempo de ventilação mecânica³.

Ultiva® é eficaz no controle da dor pós-operatória depois de extubação orotraqueal e não causa comprometimento respiratório⁴. A infusão contínua de **Ultiva®** é efetiva no controle da dor em pacientes extubados, após cirurgia cardíaca, sem resultar em complicações respiratórias⁴.

1. KARABINIS, A. *et al.* Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. Crit Care, 8(4): R268-80, 2004.

2. WIEL, E. *et al.* Comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation. Br J Anaesth, 91(3):421-3, 2003.

3. MUELLEJANS, B. *et al.* Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. Crit Care, 10(3): R91, 2006.

4. STEINLECHNER, B. *et al.* Postoperative analgesia with remifentanil in patients undergoing cardiac surgery. Anesth Analg, 100(5): 1230-5, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A remifentanila é um agonista μ -opiáceo seletivo de início rápido de ação e duração muito curta. A atividade μ -opiácea é antagonizada pelo naloxone, um antagonista de opioide. Testes de histamina feitos em pacientes e em voluntários normais demonstraram não haver elevação dessa substância após a administração de remifentanila em *bolus* de até 30 $\mu\text{g/kg}$.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em toda a faixa de doses recomendadas, as concentrações plasmáticas de Ultiva® são proporcionais à dose utilizada. Para cada incremento de 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ na velocidade de infusão, a concentração plasmática da remifentanila aumenta em 2,5 ng/mL.

Distribuição

O volume de distribuição central é de 100 mL/kg, enquanto o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 350 mL/kg. A remifentanila liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 70%.

Metabolismo

Opiáceo metabolizado por esterases, a remifentanila é suscetível à metabolização por esterases não específicas do sangue e dos tecidos. O metabolismo dessa droga resulta na formação de um metabólito ácido carboxílico essencialmente inativo (4.600 vezes menos potente que a droga-mãe), cuja meia-vida em adultos saudáveis é de 2 horas. Aproximadamente 95% de Ultiva® é excretada na urina na forma desse metabólito. Essa droga não é um substrato da colinesterase plasmática.

Eliminação

Após a administração das doses recomendadas, a meia-vida biológica efetiva de Ultiva® é de 3 a 10 minutos. O *clearance* médio desse fármaco em adultos jovens saudáveis é de 40 mL/kg/min.

Grupos especiais

Anestesia cardíaca

O *clearance* da remifentanila se reduz em até 20% durante o *bypass* cardiovascular hipotérmico (28°C). A diminuição da temperatura corporal também reduz o *clearance* em 3% por grau Celsius.

Insuficiência renal

A rápida recuperação da sedação e da analgesia induzidas pela remifentanila não é afetada pelo *status* renal. A farmacocinética da remifentanila não é significativamente alterada em pacientes com vários graus de insuficiência renal, mesmo após a administração do fármaco por até três dias em unidade de terapia intensiva.

O *clearance* do metabólito ácido carboxílico se reduz nos pacientes com disfunção renal. Nos internados em UTI com disfunção renal de moderada a grave a concentração do metabólito ácido carboxílico pode exceder 250 vezes o nível da remifentanila no estado de equilíbrio em alguns pacientes. Dados clínicos demonstraram que o acúmulo do metabólito não resulta em efeitos clinicamente relevantes dos μ -opiáceos nem mesmo após a administração de infusões de remifentanila por até três dias nesses pacientes.

Não existem evidências de que a remifentanila seja eliminada durante a hemodiálise. O metabólito ácido carboxílico, por outro lado, é excretado na hemodiálise (30% no mínimo).

Insuficiência hepática

A farmacocinética da remifentanila não se altera em pacientes com insuficiência hepática grave que aguardam transplante nem na fase anepática (durante o transplante de fígado). Os pacientes com insuficiência hepática grave podem ser um pouco mais sensíveis ao efeito depressor respiratório da remifentanila. Esses pacientes devem ser monitorados de perto, ajustando-se a dose do anestésico a suas necessidades individuais.

Pacientes pediátricos

Em pacientes pediátricos de 5 dias a 17 anos de idade, o *clearance* médio e o volume de distribuição no estado de equilíbrio da remifentanila aumentam nas crianças mais jovens e diminuem nos adolescentes saudáveis de 17 anos. A meia-vida do fármaco não é significativamente diferente nos neonatos, e isso sugere que as alterações do efeito analgésico após as mudanças de velocidade de infusão devem ser rápidas e similares às observadas em adultos jovens saudáveis. A farmacocinética do metabólito ácido carboxílico em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade é similar à observada em adultos após a correção das diferenças de peso.

Pacientes idosos

O *clearance* da remifentanila se reduz levemente (cerca de 25%) nos pacientes idosos (maiores de 65 anos) em comparação aos mais jovens. A atividade farmacodinâmica desse anestésico aumenta com a idade.

Os pacientes idosos apresentam CE_{50} (concentração efetiva de 50%) da remifentanila para a formação de ondas delta no eletroencefalograma 50% menor que a dos pacientes mais jovens; portanto, a dose inicial de remifentanila deve ser reduzida em 50% nesses pacientes e depois ajustada cuidadosamente a suas necessidades individuais.

Passagem para a placenta e para o leite materno

Em um ensaio clínico realizado com seres humanos, verificou-se que a concentração da remifentanila no sangue fetal atingia aproximadamente 50% da concentração desse anestésico no sangue materno. A relação da concentração arteriovenosa fetal da remifentanila foi de cerca de 30%, o que sugere a ocorrência de metabolização da droga pelo recém-nascido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Como a glicina é utilizada em sua formulação, não se deve administrar Ultiva® por via epidural nem intratecal.

Ultiva® é contraindicado para pacientes com reconhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação ou a outro análogo de fentanil.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

Gravidez e lactação

Ultiva® somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

Deve haver cautela na administração de **Ultiva®** a mulheres que estejam amamentando.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ultiva® deve ser administrado somente com equipamentos de monitorização e manutenção da função respiratória e cardiovascular e por pessoas treinadas no uso dos agentes anestésicos e no reconhecimento e manuseio das reações adversas esperadas de opiáceos potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca. Esse treinamento deve abranger o estabelecimento e a manutenção de abertura das vias respiratórias e de ventilação assistida.

Como ocorre com todos os opiáceos, não se recomenda o uso de **Ultiva®** como agente único na anestesia geral.

Pacientes com hipersensibilidade conhecida a opiáceos de diferentes classes podem apresentar reação seguida da administração de **Ultiva®**. Recomenda-se cautela antes do uso de remifentanila nesses pacientes (ver Contraindicações).

Prevenção e controle da rigidez muscular

Mesmo com o uso de doses recomendadas, pode ocorrer rigidez muscular. Como acontece com outros opiáceos, a incidência de rigidez muscular está relacionada com a dose e a velocidade de aplicação. Assim, a administração na forma de *bolus* deve ter duração de no mínimo 30 segundos.

A rigidez muscular induzida pela remifentanila deve ser tratada com medidas de suporte adequadas, de acordo com a condição clínica do paciente. Deve-se tratar o excesso de rigidez muscular durante a indução da anestesia com a administração de um bloqueador neuromuscular e/ou de um agente hipnótico adicional. A rigidez muscular causada pelo uso de remifentanila como analgésico pode ser tratada com a interrupção ou a diminuição da velocidade de aplicação da droga. A resolução da rigidez muscular ocorre alguns minutos após a descontinuação da infusão.

Uma alternativa possível é a administração de um antagonista opiáceo. Isso, entretanto, pode reverter ou atenuar o efeito analgésico da remifentanila.

Controle da depressão respiratória

Como ocorre com todos os opiáceos potentes, a analgesia profunda é acompanhada de depressão respiratória marcante. Por isso, deve-se administrar remifentanila somente em locais onde haja disponibilidade de equipamentos de monitorização e tratamento da depressão respiratória. A ocorrência dessa condição deve ser tratada adequadamente, inclusive com redução da velocidade de infusão (50%) ou sua descontinuação temporária. Ao contrário de outros análogos da fentanila, a remifentanila não causa depressão respiratória recorrente ou tardia nem mesmo após administração prolongada. Entretanto, como muitos fatores podem afetar a recuperação pós-operatória, é importante que o paciente recupere plenamente a consciência e a respiração espontânea adequada antes de deixar a sala de recuperação.

Efeitos cardiovasculares

A hipotensão e a bradicardia (ver a seção Reações Adversas) podem ser controladas com a redução da velocidade de infusão de **Ultiva®** e da dose dos anestésicos concomitantes ou com a administração intravenosa de líquidos e de drogas vasopressoras ou anticolinérgicas, conforme apropriado.

Os pacientes debilitados, hipovolêmicos ou idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares da remifentanila.

Cessação rápida da ação

Devido à cessação rápida da ação de **Ultiva®**, deixará de haver atividade opiácea residual no período de 5 a 10 minutos após a descontinuação da administração. Aos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, deve-se administrar analgésicos antes ou imediatamente após a descontinuação de **Ultiva®**. Deve-se também esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. A escolha do analgésico deve adequar-se ao procedimento cirúrgico e ao nível de cuidados pós-operatórios.

Descontinuação do tratamento

Não houve relatos frequentes de sintomas como taquicardia, hipertensão e agitação com a interrupção abrupta do tratamento, particularmente após a administração prolongada de remifentanila. Quando necessárias, a reintrodução e a diminuição da infusão foram benéficas.

Administração inadvertida

Uma quantidade de **Ultiva®** pode permanecer na linha IV e/ou na cânula do equipo de infusão em volume suficiente para provocar depressão respiratória, apneia e/ou rigidez muscular se a linha for utilizada para a introdução de fluidos intravenosos ou outras drogas. Pode-se evitar o problema pela infusão de **Ultiva®** através de uma linha de fluxo rápido ou exclusiva, que fica isenta de resíduos da droga, ou removendo-se o dispositivo após a descontinuação do tratamento.

Dependência

Assim como ocorre com outros opiáceos, a remifentanila pode causar dependência.

Cuidados e advertências a populações especiais

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco (ver a seção Características Farmacológicas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O paciente só poderá dirigir veículos e operar máquinas quando tiver passado tempo suficiente após a administração de **Ultiva®**.

definido a critério médico.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e sua atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação **Gravidez**

Não existem estudos adequados e controlados sobre o uso de remifentanila durante a gravidez. Portanto, **Ultiva®** somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

Parto

Ainda não se demonstrou a segurança da remifentanila durante o parto, e não há dados suficientes para recomendar o uso de **Ultiva®** no trabalho de parto nem na cesariana. A remifentanila atravessa a barreira placentária, e se sabe que os análogos da fentanila provocam depressão respiratória na criança.

Lactação

Não se sabe, por outro lado, se a remifentanila é excretada no leite materno. Considerando-se que os análogos da fentanila são excretados no leite humano e que material derivado da remifentanila foi encontrado no leite de ratas tratadas com a droga, deve haver cautela na administração de **Ultiva®** em mulheres que estejam amamentando.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este produto contém remifentanila, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping. Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A remifentanila não é metabolizada pela colinesterase plasmática, portanto não se esperam interações com drogas metabolizadas por essa enzima.

Como ocorre com outros opiáceos, o uso de remifentanila reduz as quantidades ou doses de anestésicos voláteis ou intravenosos necessárias para a anestesia. Se as doses de depressores centrais administradas concomitantemente não forem reduzidas, os pacientes podem apresentar aumento da incidência de efeitos colaterais associados a esses agentes.

Os efeitos cardiovasculares de **Ultiva®** (hipotensão ou bradicardia) podem exacerbar-se nos pacientes que recebem concomitantemente drogas depressoras cardíacas, como β -bloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura inferior a 25°C. O prazo de validade de **Ultiva®** 2 mg é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Após reconstituição e posterior diluição, **Ultiva®** permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente (25°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Massa branca ou esbranquiçada que pode estar intacta ou fragmentada. Quando reconstituído com água esterilizada para injeção, o produto é um líquido transparente, incolor e praticamente livre de matéria particulada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USO

USO INTRAVENOSO

Ultiva® deve ser utilizado somente por via intravenosa e não deve ser administrado por injeção epidural nem intratecal (ver a seção Contraindicações).

Ultiva® somente deve ser usado em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares por pessoas especializadas na administração de drogas anestésicas, capacitadas para reconhecer e controlar os efeitos adversos dos opiáceos potentes e preparadas, inclusive, para efetuar ressuscitação cardíaca e respiratória. É necessário também prever o estabelecimento e a manutenção das vias aéreas patentes e da ventilação assistida.

Deve-se administrar infusões contínuas de **Ultiva®** com equipamento calibrado para uma linha de infusão de fluxo rápido ou para uma linha exclusiva. A linha de infusão deve ser conectada ou estar próxima da cânula venosa para evitar um possível espaço morto (ver, nesta seção, o item Instruções de Uso, inclusive as tabelas com exemplos de velocidades de infusão/peso corporal).

Deve-se evitar a obstrução ou a desconexão das linhas de infusão, esvaziando-se adequadamente essas linhas para remoção de resíduos de **Ultiva®** após o uso (ver a seção Advertências e Precauções).

INSTRUÇÕES DE USO

Ultiva® permanece estável por 24 horas, em temperatura ambiente (25°C), após a reconstituição e a posterior diluição entre 20 e 250 µg/mL (50 µg/mL é a diluição recomendada para adultos e 20-25 µg/mL para pacientes pediátricos maiores de 1 ano de

idade). Recomenda-se uma das seguintes soluções para administração intravenosa:

- água estéril para injeção;
- solução de glicose a 5%;
- solução glicofisiológica (solução de glicose a 5% e de cloreto de sódio a 0,9%);
- solução fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%);
- solução de cloreto de sódio a 0,45%.

Ultiva® demonstrou ser compatível com os seguintes fluidos intravenosos quando administrado em infusão contínua IV concomitante:

- ringer lactato;
- ringer lactato com glicose a 5%.

Ultiva® demonstrou também compatibilidade com o propofol quando ambos são administrados em infusão contínua intravenosa concomitante.

INCOMPATIBILIDADES

Ultiva® só deve ser administrado com as soluções para infusão mencionadas acima.

Ultiva® não deve ser diluído com solução de ringer lactato nem de ringer lactato com dextrose a 5%.

Ultiva® não deve ser misturado ao propofol na mesma solução intravenosa.

Não se recomenda a administração de **Ultiva®** com sangue, soro nem plasma na mesma linha intravenosa.

As esterases não específicas no sangue podem levar à hidrólise da remifentanila a seus metabólitos inativos.

Ultiva® não deve ser misturado a outros agentes terapêuticos antes da administração.

VELOCIDADE DE INFUSÃO

As tabelas seguintes fornecem instruções sobre as velocidades de infusão de **Ultiva®**.

Tabela 1. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/kg/h)

Velocidade de distribuição do medicamento (µg/kg/min)	Velocidade de distribuição da infusão (mL/kg/h) em soluções com concentrações de:			
	20 µg/mL 1 mg/50 mL	25 µg/mL 1 mg/40 mL	50 µg/mL 1 mg/20 mL	250 µg/mL 10 mg/40 mL
0,0125	0,038	0,03	0,015	Não recomendável
0,025	0,075	0,06	0,03	Não recomendável
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

Tabela 2. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/h) em uma solução de 20 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (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

Tabela 3. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/h) em uma solução de 25 µg/mL

Velocidade de	Peso do paciente (kg)
---------------	-----------------------

infusão (µg/kg/min)	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

Tabela 4. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/h) em uma solução de 50 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (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

Tabela 5. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/h) em uma solução de 250 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do paciente (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

POSOLOGIA

A administração de **Ultiva®** durante a anestesia geral deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Não se recomenda o uso de **Ultiva®** como agente único em anestesia geral.

ANESTESIA GERAL

ADULTOS

A tabela seguinte resume a velocidade de infusão inicial e a dose.

Orientação de dosagem para adultos

Indicação	Bolos de infusão de Ultiva® (µg/kg)	Infusão contínua de Ultiva® (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Limites
Indução da anestesia em pacientes ventilados	1 (aplicar em no mínimo 30	0,5 a 1	-

	segundos)		
Manutenção da anestesia em pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM*)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (dose inicial de 100 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia com respiração espontânea	Não recomendável	0,04	0,025 a 0,1
Continuação da analgesia no pós-operatório imediato	Não recomendável	0,1	0,025 a 0,2

* CAM = concentração alveolar mínima.

O tempo de administração de **Ultiva®** como *bolus* na indução da anestesia não deve ser menor que 30 segundos.

Nas doses recomendadas, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano e o propofol devem ser administrados como descrito acima para evitar anestesia excessivamente profunda (ver a seção Interações Medicamentosas). Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e **Ultiva®**.

Indução da anestesia

Ultiva® deve ser administrado com um agente hipnótico, como propofol, tiopental ou isoflurano para indução da anestesia. Pode-se administrar **Ultiva®** com velocidade de infusão de 0,5 a 1 µg/kg/min, com ou sem *bolus* de infusão inicial de 1 µg/kg, por no mínimo 30 segundos. Se a previsão da intubação endotraqueal compreender o período de 8 a 10 minutos após o início da infusão de **Ultiva®**, o *bolus* não será necessário.

Manutenção da anestesia

Após a intubação endotraqueal, a velocidade de infusão de **Ultiva®** deve diminuir de acordo com a técnica anestésica, como indicado na tabela acima. Devido ao início rápido e à curta duração da ação de **Ultiva®**, a velocidade de administração durante a anestesia pode ser ajustada em incrementos de 25% a 100% ou em diminuições de 25% a 50%, a intervalos de 2 a 5 minutos, para obter o nível desejável de resposta µ-opiácea. Em resposta à anestesia leve, infusões suplementares na forma de *bolus* podem ser administradas a intervalos de 2 a 5 minutos.

Anestesia de pacientes com respiração espontânea e via aérea protegida (como por máscara laríngea)

Nos pacientes anestesiados que respiram espontaneamente (com via aérea protegida) pode ocorrer depressão respiratória. Deve-se ter cuidado especial para ajustar a dose às necessidades do paciente, e talvez seja preciso recorrer ao suporte ventilatório. A taxa de infusão inicial recomendável para analgesia suplementar de pacientes anestesiados que respiram espontaneamente é de 0,04 µg/kg/min, com ajustes para obter o efeito desejado. Estudou-se uma variação de velocidades de infusão de 0,025 a 0,1 µg/kg/min. Não se recomenda a administração de *bolus* em pacientes anestesiados que respiram espontaneamente.

Continuação até o período pós-operatório imediato

Caso não se inicie a analgesia de longa duração antes do final da cirurgia, pode ser necessária a administração de **Ultiva®** para manter a analgesia durante o período pós-operatório imediato até que o analgésico de longa duração atinja o efeito máximo.

Nos pacientes ventilados, a velocidade de infusão deve ser ajustada até que se atinja o efeito desejado.

Nos pacientes em respiração espontânea, é necessário reduzir a velocidade de infusão de **Ultiva®**, inicialmente, para 0,1 µg/kg/min. Pode-se então aumentar ou diminuir a velocidade de infusão, no máximo em 0,025 µg/kg/min, a intervalos de 5 minutos, para ajustar o nível de analgesia ou a frequência respiratória do paciente. **Ultiva®** somente deverá ser administrado em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares sob restrita supervisão de pessoas especificamente treinadas no reconhecimento e no controle dos efeitos adversos dos opioides potentes.

O uso de injeções de *bolus* de **Ultiva®** no tratamento da dor durante o período pós-operatório não é recomendável para pacientes que respiram espontaneamente.

Medicação concomitante

Ultiva® diminui as quantidades de anestésicos voláteis, hipnóticos ou benzodiazepínicos necessárias para a anestesia (ver a seção Interações Medicamentosas).

As doses de alguns agentes utilizados em anestesia, como isoflurano, tiopental, propofol e temazepam, reduziram-se em 75% quando usadas com a remifentanila.

Descontinuação

Devido à cessação rápida da ação de **Ultiva®**, não restará nenhuma atividade opiácea residual entre 5 e 10 minutos após a descontinuação. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, deve-se administrar analgésicos antes ou imediatamente após a suspensão de **Ultiva®**. Deve-se também esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. A escolha do analgésico deve adequar-se ao procedimento cirúrgico e ao nível dos cuidados pós-operatórios.

CRIANÇAS DE 1 A 12 ANOS DE IDADE

Indução da anestesia

Não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.

Manutenção da anestesia

Diretrizes de dosagem para manutenção de anestesia de pacientes pediátricos (1-12 anos de idade)

Agente anestésico concomitante	Bolus de infusão de Ultiva® (µg/kg)	Infusão contínua de Ultiva® (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de manutenção típica
Óxido nitroso (70%)	1	0,4	0,4 a 3
Halotano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9

Quando **Ultiva®** é administrado como *bolus*, a infusão deve ser de no mínimo 30 segundos. A cirurgia somente deve começar pelo menos 5 minutos após o início da infusão de **Ultiva®** caso não se administre uma dose de *bolus* simultânea. Deve-se monitorar os pacientes pediátricos, ajustando-se a dose para a profundidade de analgesia apropriada ao procedimento cirúrgico.

Medicação concomitante

Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano, o halotano e o sevoflurano devem ser administrados de acordo com a tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e remifentanila (ver o item Posologia, nesta seção).

Descontinuação

Após a descontinuação da infusão, a compensação do efeito analgésico de **Ultiva®** é rápida e similar à dos pacientes adultos. Deve-se prever a necessidade e efetuar a administração de analgésicos apropriados no período pós-operatório (ver o item Posologia, nesta seção).

NEONATOS E CRIANÇAS COM MENOS DE 1 ANO

O perfil farmacocinético da remifentanila em neonatos e crianças menores de 1 ano é comparável ao observado nos pacientes adultos após as correções das diferenças de peso corporal. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes para estabelecer dosagens adequadas a essa faixa etária.

ANESTESIA CARDÍACA

Adultos

Orientação de dosagem para anestesia cardíaca

Indicação	Bolus de infusão de Ultiva® (µg/kg)	Infusão contínua de Ultiva® (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de infusão típica
Entubação	Não recomendável	1	-
Manutenção da anestesia			
• Isoflurano (dose inicial de 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
• Propofol (dose inicial de 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuação da analgesia pós-operatória antes da extubação	Não recomendável	1	0 a 1

Indução da anestesia

Após a administração do hipnótico até o começo da perda da consciência, deve-se administrar **Ultiva®** em velocidade inicial de infusão de 1 µg/kg/min. Não se recomenda a administração em *bolus* de **Ultiva®**, durante a indução, em cirurgia cardíaca. A entubação endotraqueal só deve ser feita 5 minutos após o início da infusão.

Manutenção da anestesia

Após a entubação endotraqueal, deve-se ajustar a velocidade de infusão de **Ultiva®** de acordo com a condição do paciente. Doses suplementares de *bolus* também podem ser administradas conforme a necessidade. Para pacientes cardíacos de alto risco, como os que apresentam função ventricular deficiente, a dose máxima em *bolus* deve ser de 0,5 µg/kg. Essas recomendações de dosagens também se aplicam durante o *bypass* cardiopulmonar hipotérmico (ver, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Medicação concomitante

Nas doses recomendadas, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano e o propofol devem ser administrados conforme a tabela acima para evitar a profundidade excessiva da anestesia. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendadas para uso simultâneo de outros hipnóticos com remifentanila (ver o item Posologia, nesta seção).

Manutenção da analgesia pós-operatória antes da extubação

Recomenda-se a manutenção da infusão de **Ultiva®** no nível final intraoperatório durante a transferência do paciente para a área de recuperação pós-anestésica. O nível de analgesia e sedação do paciente deve ser então estritamente monitorado, ajustando-se

a velocidade de infusão a suas necessidades particulares.

Descontinuação

Antes da descontinuação de **Ultiva®**, recomenda-se a administração de agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha e a dose do analgésico devem adequar-se ao nível de cuidados pós-operatórios necessários ao paciente (ver o item Posologia, nesta seção).

Recomenda-se a descontinuação da infusão de **Ultiva®** reduzindo-se sua velocidade em 25%, a intervalos de pelo menos 10 minutos, até fazê-la cessar completamente. Durante o desmame do ventilador mecânico, não se deve aumentar a infusão de **Ultiva®** fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade.

Recomenda-se que alterações hemodinâmicas, tais como hipertensão e taquicardia, sejam tratadas com agentes alternativos apropriados.

Crianças

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de **Ultiva®** durante cirurgias cardíacas pediátricas.

USO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Adultos

Ultiva® pode ser usado isoladamente, de início, para promover analgesia e sedação em pacientes mecanicamente ventilados em unidade de terapia intensiva (UTI).

Recomenda-se que a administração de **Ultiva®** tenha início na velocidade de infusão de 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Essa velocidade deve ser ajustada em incrementos de 0,025 µg/kg/min até que se atinja o nível ideal de analgesia e sedação. Deve-se manter um intervalo mínimo de 5 minutos entre os ajustes de dose. O nível de analgesia e sedação deve ser cuidadosamente monitorado e reavaliado com regularidade, ajustando-se adequadamente a velocidade de infusão de **Ultiva®**. Se o nível de sedação desejável não for alcançado com a velocidade de infusão de 0,2 µg/kg/min, recomenda-se a administração de um agente sedativo apropriado. Deve-se ajustar a dose do agente sedativo até obter o nível ideal de sedação. Pode-se efetuar aumentos posteriores da velocidade de infusão de **Ultiva®** em incrementos de 0,025 µg/kg/min caso seja necessária a analgesia adicional.

Ultiva® tem sido estudado em pacientes de UTI em estudos clínicos bem controlados de até três dias. Os dados adicionais de estudos clínicos levados a efeito por períodos mais longos são limitados.

A tabela abaixo resume a velocidade de infusão inicial e a faixa típica de dosagens de analgesia e sedação para cada paciente.

Diretrizes de dosagem para pacientes sob terapia intensiva

Infusão contínua (µg/kg/min)	
Velocidade inicial	Faixa
0,1 a 0,15	0,006 a 0,74

Não se recomenda a administração de dose de **Ultiva®** em *bolus* nas unidades de terapia intensiva.

O uso de **Ultiva®** pode reduzir a necessidade de administração concomitante de qualquer outro agente sedativo. As dosagens iniciais típicas de agentes sedativos, se necessários, são dadas abaixo.

Dose inicial recomendada de agentes sedativos (se necessários)

Agente sedativo	Bolus (mg/kg)	Infusão (mg/kg/h)
Propofol	Até 0,5	0,5
Midazolam	Até 0,03	0,03

Para efetuar o ajuste isolado dos agentes sedativos, não se deve administrá-los como mistura.

Analgesia adicional de pacientes ventilados submetidos a procedimentos estimulantes

Pode ser necessário aumentar a velocidade de infusão preestabelecida de **Ultiva®** para fornecer cobertura analgésica a pacientes em ventilação mecânica submetidos a procedimentos estimulantes e/ou dolorosos, tais como sucção endotraqueal, troca de curativo e fisioterapia. Recomenda-se manter velocidade de infusão de **Ultiva®** de pelo menos 0,1 µg/kg/min, no mínimo por 5 minutos, antes do início do procedimento estimulante. Deve-se fazer ajustes de doses posteriores, a intervalos de 2 a 5 minutos e em incrementos de 25% a 50%, como antecipação ou resposta à necessidade de analgesia adicional. Para fornecer anestesia adicional durante os procedimentos estimulantes, tem-se usado a velocidade de infusão média de 0,25 µg/kg/min e máxima de 0,75 µg/kg/min.

Descontinuação

Antes da descontinuação de **Ultiva®**, deve-se administrar agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha do agente apropriado e das doses deve ser efetuada e implementada antecipadamente. Para assegurar a superficialização suave do regime à base de **Ultiva®**, recomenda-se o ajuste da velocidade de infusão em estágios de 0,1 µg/kg/min, por até 1 hora, antes da extubação.

Após a extubação, a velocidade de infusão deve ser reduzida em decréscimos de 25%, a intervalos de no mínimo 10 minutos, até a descontinuação completa. Durante o desmame do ventilador mecânico, a infusão de **Ultiva®** não deve aumentar, fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade.

Crianças

Não estão disponíveis dados sobre o uso de **Ultiva®** em pacientes pediátricos internados em UTI.

PACIENTES IDOSOS (MAIORES DE 65 ANOS)

Anestesia geral

A dose inicial de **Ultiva®** administrada a pacientes com mais de 65 anos de idade deve ser metade da recomendada a adultos. Como entre idosos é maior a sensibilidade aos efeitos farmacológicos deste medicamento, deve-se ajustar as doses seguintes às

necessidades de cada paciente. Esse ajuste de dose se aplica a todas as fases da anestesia, inclusive indução, manutenção e analgesia pós-operatória.

Anestesia cardíaca

Não é necessária a redução da dose inicial.

Unidade de terapia intensiva

Não é necessária a redução da dose inicial (ver o item Posologia, nesta seção).

PACIENTES OBESOS

Recomenda-se a redução da dose de **Ultiva®** para pacientes obesos com base no peso ideal, pois o *clearance* e o volume de distribuição da remifentanila estão mais bem correlacionados com o peso ideal do que com o peso real nessa população.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Não é necessário, para os pacientes com insuficiência renal, nenhum ajuste das doses usadas em indivíduos adultos saudáveis, uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Não é necessário, para os pacientes com insuficiência hepática, nenhum ajuste das doses usadas em adultos saudáveis, uma vez que o perfil farmacocinético de **Ultiva®** permanece inalterado nessa população. Entretanto, os pacientes com comprometimento hepático grave podem ser levemente mais sensíveis ao efeito depressor do sistema respiratório provocado pela remifentanila. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, ajustando-se as doses do medicamento a suas necessidades.

PACIENTES SUBMETIDOS A NEUROCIRURGIA

As experiências clínicas com pacientes submetidos a neurocirurgia, embora limitadas, mostraram que não são necessárias dosagens especiais.

PACIENTES ASA III/IV**Anestesia geral**

Uma vez que os efeitos hemodinâmicos dos opiáceos potentes podem ser mais pronunciados em pacientes ASA III/IV, deve-se ter cautela na administração de **Ultiva®** a essa população. Recomenda-se redução da dose inicial e subsequente ajuste conforme o efeito.

Anestesia cardíaca

Não é necessária a redução da dose inicial (ver o item Posologia, nesta seção).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente observadas com o uso de **Ultiva®** são uma extensão dos efeitos farmacológicos característicos dos agonistas μ -opiáceos. A incidência global, determinada em todas as fases da anestesia nas doses recomendáveis, é apresentada abaixo.

As reações adversas são classificadas por frequência e definidas de acordo com a tabela seguinte.

Reações muito comuns	$\geq 1/10$
Reações comuns	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Reações incomuns	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Reações raras	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Reações muito raras	$< 1/10.000$

Essas reações adversas são revertidas minutos após a descontinuação ou a diminuição da velocidade de administração da remifentanila.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): rigidez do musculoesquelético, hipotensão, náusea, vômito.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): bradicardia, hipertensão pós-operatória, depressão respiratória aguda, apneia, prurido, calafrios no período pós-operatório.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipóxia, constipação, dores pós-operatórias.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): sedação (durante período de recuperação pós-anestesia geral).

Dados pós-comercialização

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): manifestações alérgicas, inclusive anafilaxia, parada cardíaca e/ou assistolia geralmente precedida de bradicardia.

* Quando a remifentanila é administrada em conjunto com um ou mais agentes anestésicos.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Como ocorre com todos os analgésicos opiáceos potentes, as manifestações de superdose da remifentanila são uma extensão de seus efeitos farmacológicos.

Devido à ação muito curta de **Ultiva®**, o potencial de efeitos nocivos causados pela superdosagem limita-se ao período imediatamente posterior à administração da droga. A resposta à descontinuação é rápida, com retorno à condição basal em 10 minutos.

No caso de superdosagem ou suspeita de superdosagem, deve-se tomar as seguintes medidas: interromper a administração de **Ultiva®**, manter as vias respiratórias desobstruídas, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio e manter a função cardiovascular em níveis adequados. Se houver depressão respiratória associada com rigidez muscular, pode-se aplicar um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. É possível também utilizar fluidos intravenosos ou agentes vasopressores além de outras medidas apropriadas ao tratamento da hipotensão.

Um antagonista opiáceo, como a naloxona, pode ser administrado por via IV como antídoto específico no controle da depressão respiratória grave e da rigidez muscular. É pouco provável que a depressão respiratória subsequente à superdosagem tenha duração mais prolongada que a da ação do antagonista opiáceo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0251

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana n.º 90 (loc. San Polo), 43056 Torrile (PR) – Parma – Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM NOTIFICAÇÃO DE RECEITA “A”.

Ultiva_po_liof_inj_GDS16_IPI04_L0422



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
05/08/2013	0640418139	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	0640418139	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	2 mg po liof inj ct 5 fa vd inc
14/11/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE Apresentações Composição 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar BULA PACIENTE Apresentações Composição 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	2 mg po liof inj ct 5 fa vd inc