

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultiva 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Ultiva 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Ultiva 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ultiva 1 mg: 1 injektiopullo sisältää 1 mg remifentaniilia (hydrokloridina).
Ultiva 2 mg: 1 injektiopullo sisältää 2 mg remifentaniilia (hydrokloridina).
Ultiva 5 mg: 1 injektiopullo sisältää 5 mg remifentaniilia (hydrokloridina).

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

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Steriili, endotoksiitonon, säilytysaineeton, valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

Analgesian aikaansaaminen koneellisesti ventiloituilla vähintään 18-vuotiailla tehohoitopotilailla.

4.2. Annostus ja antotapa

Ultivaa tulee käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saa annostella vain anestesia-aineiden erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan potenttien opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinna pito sekä koneellisen hengityksen käyttö.

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

Ultiva voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfuusiona (target controlled –infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiokojetta, johon sisältyy Minton farmakokineettinen malli, jossa on kovariaatit ikään ja rasvattomaan ruumiinpainoon nähden (lean body mass, LBM) (Anesthesiology 1997; 86:10-23).

On huolehdittava siitä, etteivät infuusioletkut rikkoudu tai irtoa sekä siitä, että jäljelle jäänyt Ultiva poistetaan huolellisesti letkuista käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu Ultivan välikonsentraattiliuos voidaan edelleen laimentaa. Lääkevalmisteen laimennusohjeet ennen käyttöä, ks. kohta 6.6.

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

Tavoitepitoisuusinfuusiota varten Ultivan suositeltu laimennus on 20-50 mikrog/ml.

Yleisanestesia

Ultivan käyttö on sovitettava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

Aikuiset

Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukko 1 on yhteenveto aloitusinjektio/infuusionopeuksista ja annosrajoista:

Taulukko 1. Annostusohjeet aikuisille

INDIKAATIO	BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO mikrog/kg/min	
		aloitusnopeus	annosrajat
Anestesian induktio	1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestävä boluksena)	0,5 - 1	-
Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla - N ₂ O (66 %)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
- Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
- Propofoli (aloitus- annos 100 mikrog/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

Induktiona annettava hidaskäyttöä Ultiva-bolusinjektio tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

Yllä mainituilla annoksilla remifentaniili alentaa anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi hemodynaamisten vaikutusten kuten hypotension ja bradykardian lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti (ks. kohta Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet).

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

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

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

Anestesia spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla, joilla hengitystie on varmistettu (esim. kurkunpäämaskin avulla): Hengityksen lamaantuminen on todennäköistä spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla, joilla hengitystie on varmistettu. Annos on säädettävä erityisen huolella potilaan vaatimusten mukaan ja koneellista hengitystä voidaan tarvita. Suositeltu vasteen mukainen aloitusinfuusionopeus täydentävänä analgeettina spontaanisti hengittävillä anestesiapotilailla on 0,04 mikrog/kg/min. Infuusionopeuksia 0,025 - 0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioita ei suositella annettavaksi spontaanisti hengittävälle anestesiapotilaalle.

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

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet:

Remifentaniili vähentää tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien sekä bentsodiatsepiinien määrää (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Ohjeet käytöstä koneellisesti ventiloiduille tehohoitopotilaille on esitetty kohdassa Käyttö tehohoidossa.

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

hoidossa.

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

Antotapa tavoitepitoisuusinfuusiota käyttäen

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

Yllä mainituin suositetuin annoksin remifentaniili vähentää merkittävästi anestesian ylläpitoon vaadittavan hypnootin määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten kuten hypotension ja bradykardian lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 1 ja kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

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

Koska Ultivan TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella spontaanin ventilaation anestesiassa.

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

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

Lapsipotilaat (1-12 vuotta)

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

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

Taulukko 2. Annostusohjeet lapsipotilaille (1-12 vuotta)

*Samanaikainen anestesia-aine	Bolus-injektio mikrog/kg	Jatkuva infuusio mikrog/kg/min	
		Aloitusnopeus	Tyypilliset ylläpitoonopeu- det
Halotaani (aloitusannos 0.3 MAC)	1	0,25	0,05-1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0.3 MAC)	1	0,25	0,05-0,9
Isofluraani (aloitusannos 0.5 MAC)	1	0,25	0,06-0,9

* annettuna samanaikaisesti typpioksidi/happiseoksen kanssa suhteessa 2:1

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

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Yllä mainituin suositetuin annoksin remifentaniili vähentää merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania tulee antaa yllä mainitun suosituksen mukaisesti liiallisen anestesiaisyvyyden välttämiseksi. Annossuosituksia remifentaniilin käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. kohta Aikuiset – samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista:

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5 – 10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta vaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille suoritetaan kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta)

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

Käyttö laskimoanestesiassa (Total Intravenous Anaesthesia, TIVA): Remifentaniilista on vähäistä kliinistä tutkimuskokemusta laskimoanestesiassa pikkulapsilla (ks. kohta 5.1). Kliiniset tiedot ovat kuitenkin riittämättömät annossuositusten antamista varten.

Anestesia sydänkirurgisilla potilailla

Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukko 3. Annostusohjeet sydänkirurgiassa

INDIKAATIO	BOLUS-INJEKTIO (mikrog/kg)	JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitussnopeus	Tyypilliset infuusionopeudet
Intubaatio	Ei suositella	1	--
Anestesian ylläpito			
• Isofluraani (aloitusannos 0,4 MAC)	0,5-1	1	0,003-4

• Propofoli (aloitusannos 50 mikrog/kg/min)	0,5-1	1	0,01-4,3
Postoperatiivisen analgesian jatkaminen, ennen ekstubointia	Ei suositella	1	0-1

Anestesian induktio: Toivotun anestesiaasyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen Ultivaa tulisi antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Ultivan bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalinen intubaatio tulisi suorittaa aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

Anestesian ylläpito: Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Ultivan infuusionopeus tulisi titrata potilaan tarpeiden mukaisesti. Tarpeen mukaan voidaan myös antaa lisäbolusannoksia. Riskiryhmiin kuuluville sydänpotilaille, kuten sellaisille joilla on huono kammiotoiminta tai joille tehdään läppäleikkaus, tulisi antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannos. Nämä annossuosituksot sopivat myös hypotermiassa suoritettavan kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. 5.2 Farmakokinetiikka - Anestesia sydänkirurgiassa).

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet: Yllä mainituin suositetuin annoksin remifentaniili vähentää merkittävästi anestesian ylläpitoon tarvittavien nukutusaineiden määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulisi antaa kuten yllä olevassa taulukossa on suositeltu, jotta hemodynaamisten vaikutusten kuten hypotension ja bradykardian lisääntyminen voidaan välttää. Annossuosituksia remifentaniilin samanaikaisesta käytöstä muiden nukutusaineiden kanssa ei ole (ks. kohta Aikuiset – Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Ohjeet potilaan postoperatiivista hoitoa varten

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

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista:

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

Ultivan annon lopettaminen: Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja kipuja on raportoitu sydänpotilailla välittömästi Ultivan annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotta näiden esiintymisen riski voitaisiin minimoida, on varmistettava riittävä vaihtoehtoinen analgesia (ks. edellä) ennen kuin Ultiva-infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas kytketään pois respiraattorista, Ultiva-infusiota ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

On suositeltavaa, että hemodynaamiset muutokset kuten hypertensio ja takykardia hoidetaan asiaankuuluvilla muilla lääkkeillä.

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

Antotapa TC-infusiona

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

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

Lääkkeen annon lopettaminen/lääkkeenannon jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen:

Kirurgisen toimenpiteen lopussa kun TC-infusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta alennetaan, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1-2 ng/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. kohta Antotapa manuaalisesti ohjattuna infusiona – Lääkkeenannon lopettaminen).

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

Käyttö tehohoidossa

Aikuiset

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

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

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

On suositeltavaa, että Ultivan aloitusnopeus on aikuisilla 0,1 – 0,15 mikrog/kg/min (6 – 9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus tulisi titrata 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksen, jotta saavutetaan toivottu analgesia. Annosten sovittamisen välillä pitäisi kulua ainakin 5 minuuttia. Potilasta tulee seurata säännöllisesti ja Ultivan infuusionopeutta muuttaa tarpeen mukaan. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) ja sedaatio on tarpeellinen, on suositeltavaa aloittaa annostelu jollain sopivalla sedatiivisella lääkeaineella (ks. alla). Ko. valmisteen annos on titrattava toivotun sedaation saavuttamiseksi. Jos lisäanalgesia on tarpeen, Ultivan infuusionopeutta voidaan nostaa 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksen.

Taulukko 4 on yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisestä annosvälistä analgesian aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 4. Annostusohjeet tehohoidossa

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

Ultivan bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

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

Taulukko 5. Sedatiivisten lääkkeiden suositeltuja aloitusannoksia

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

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

Lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia toimenpiteitä:

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

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Ultivan lopettamista:

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5 – 10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä infuusion kestosta riippumatta. Ultivan annon jälkeen toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi ennen Ultivan lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkeaineita, jotta hyperalgesia ja siihen liittyvät hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Nämä lääkkeet on annettava riittävän ajoissa, jotta ne ehtivät saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Analgesiavaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset oraaliset, laskimonsisäiset tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse. Nämä eri lääkkeet on aina titrattava potilaan tarpeen mukaan kun Ultiva-infuusiota pienennetään. On suositeltavaa, että valmiste(id)en valinta, annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin Ultivan anto lopetetaan.

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

Ohjeet ekstubaatiota ja Ultivan lopettamista varten:

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

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin vähintään 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas kytketään pois respiraattorista, Ultiva-infusiota ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin, Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Ultivan lopettamisen jälkeen i.v.-kanyyli tulisi puhdistaa tai poistaa, jotta estetään myöhempi tahaton lääkkeen anto.

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

Tehohoidossa olevat lapsipotilaat

Tällaisista potilaista ei ole tietoa saatavilla.

Tehohoitopotilaat joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Yllämainittuihin suositettuihin annoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Kuitenkin hiilihappometaboliitin puhdistuma pienentyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Erityiset potilasryhmät

Vanhuksset (yli 65-vuotiaat)

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

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

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

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

Ylipainoiset potilaat

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infusiota suositellaan, että ylipainoisille potilaille Ultivan annosta pienennetään ja että se perustuu ihannepainoon, koska tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa rasvatonta ruumiinpainoa (lean body mass, LBM), jota käytetään Minto-mallissa, se jää yleensä aliarvioiduksi naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on suurempi kuin 35 kg/m² ja miespotilailla, joiden BMI on yli 40 kg/m². Jotta aliannostus voidaan tällaisilla potilailla välttää, remifentaniilin TC-infusio tulee huolellisesti titrata yksilöllisen vasteen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen munuaisten toiminnanvajauksesta kärsivillä potilailla, tehohoitopotilaat mukaan lukien.

Maksan vajaatoiminta

Rajatulla määrällä maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla tehdyt tutkimukset eivät anna aihetta erityisiin annosten muutoksiin. Potilaat, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voivat kuitenkin olla jonkin verran herkempiä remifentaniilin hengitystä salpaavalle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaisesti.

Neurokirurgia

Neurokirurgisista potilaista saatu rajallinen kokemus on osoittanut, että ei ole tarvetta antaa erityisannostusohjeita.

ASA III/IV potilaat

Yleisanestesia: Ultivan antamisessa ASA III/IV –potilaille on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, koska potenttien opioidien hemodynaamiset vaikutukset heillä ovat todennäköisesti voimakkaammat. Sen vuoksi heidän kohdallaan suositellaan aloitusannoksen pienentämistä sekä hoitovasteen seurantaa. Lapsipotilailla tiedot ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä tulee ASA III/IV –potilailla käyttää matalampaa alkutavoitepitoisuutta välillä 1,5-4 ng/ml ja titrata sen jälkeen vasteen mukaan.

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

4.3. Vasta-aiheet

Koska Ultiva-valmisteessa on glysiiniä, sitä ei saa käyttää epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille fentanyylianalogeille tai apuaineille.

Ultivaa ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ultivaa tulee käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on täydellinen hengityksen ja sydämen toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Ultivaa saa annostella vain anestesia-aineiden erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan potenttien opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja joilla on täydelliset elvytysvalmiudet. Koulutukseen on kuuluttava hengitysteiden avoinnapito sekä koneellisen hengityksen käyttö.

Koneellisesti ventiloituille tehohoitopotilaille Ultiva-hoidon pituus ei saisi ylittää kolmea päivää.

Nopea vaikutuksen loppuminen/siirtyminen vaihtoehtoiseen analgesiaan

Koska Ultivan vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5-10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Potilaille, joille suoritetaan kirurginen toimenpide, josta on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien

antaminen ennen kuin Ultivan anto lopetetaan. Toleranssin, hyperalgesian ja siihen liittyvien hemodynaamisten muutosten mahdollisuus on otettava huomioon kun Ultivaa käytetään tehohoidossa. Ennen Ultivan lopettamista potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia lääkkeitä. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa terapeuttisen tehonsa. Valmisteen valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan. Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näiden valmisteiden mahdollisesti aiheuttamaan hengityslamaan nähden.

Hoidon keskeyttäminen

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

Lihaskäykyys - estäminen ja hoito

Suosituillakin annoksilla saattaa esiintyä lihaskäykyä. Kuten muillakin opioideilla, lihaskäykyksen esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi hitaat bolusinjektiot tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisina.

Remifentaniilin aikaansaamaa lihaskäykyä on hoidettava osana potilaan kliinistä tilaa, käyttäen tarvittavia tukitoimia. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevää voimakasta lihaskäykyä on hoidettava antamalla hermolihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänukutusaineilla. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvää lihaskäykyä voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä infuusionopeutta. Lihaskäyky menee ohi muutamassa minuutissa remifentaniili-infuusion lopettamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa opioidiantagonistia. Tämä voi kuitenkin kumota tai vähentää remifentaniilin analgeettisia vaikutuksia.

Hengityksen lamaantuminen - estäminen ja hoito

Kuten kaikkien potenttien opioidien kohdalla, perusteelliseen analgesiaan liittyy merkittävä hengityksen lamaantuminen. Sen vuoksi remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa tiloissa, joissa on laitteet hengityksen lamaantumisen seuraamista ja hoitoa varten. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla hengitysfunktio on alentunut. Jos hengitys lamaantuu, tämä on hoidettava asianmukaisesti mm. vähentämällä infuusionopeutta 50 %:lla tai lopettamalla infuusio väliaikaisesti. Toisin kuin muiden fentanyylianalogiin, remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkänkään antamisen jälkeen. Koska kuitenkin monet seikat vaikuttavat postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävästi spontaanisti, ennen kuin potilas siirretään heräämöstä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaaristen vaikutusten, kuten hypotensio ja bradykardia (jotka voivat joskus harvoin johtaa sydämen pysähtykseen) vaaraa voidaan vähentää pienentämällä Ultivan infuusionopeutta tai muiden samanaikaisesti käytettyjen anestesia-aineiden annosta tai käyttämällä IV-nesteitä, vasopressiivisiä tai antikolinergisiä aineita tilanteen mukaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Heikkokuntoiset, hypovoleemiset, hypotensiiviset ja vanhat potilaat voivat olla muita herkempiä remifentaniilin kardiovaskulaarisille vaikutuksille.

Tahaton lääkkeen antaminen

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

Vastasyntyneet/pikkulapset

Ultivan käytöstä on vähäistä kokemusta vastasyntyneille/alle 1-vuotiaille pikkulapsille (ks. kohdat 4.2 Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta) ja 5.1).

Väärinkäyttö

Muiden opioidien tavoin remifentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman kolinesteraasit eivät metaboloi remifentaniilia; sen vuoksi ei ole oletettavaa, että sellaisilla lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloii, olisi interaktioita remifentaniilin kanssa.

Kuten muutkin opioidit, remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja IV-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien annoksia annettaessa sitä sitten manuaalisesti ohjattuna infuusiona tai TC-infuusiona (ks. kohta 4.2). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilaat saattavat kokea enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

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

4.6. Raskaus ja imetys

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

Remifentaniilin imeytymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska fentanyylianalokit erittyvät äidinmaitoon ja remifentaniiliperäistä ainetta havaittiin rotan maidossa remifentaniilin antamisen jälkeen, imettäviä äitejä tulee neuvota keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

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

Esitetyt esiintyvyyshäytet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen

(<1/10 000) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

<u>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Yleinen:	Postoperatiiviset vilunväristykset
Melko harvinainen:	Postoperatiiviset kivut
Tuntematon:	Lääketoleranssi

Hoidon lopettaminen

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

4.9. Yliannostus

Kaikkien potenttien opioidianalgeettien kohdalla yliannostus todetaan pitkittyneinä farmakologisina vasteina. Koska Ultivan vaikutusaika on erittäin lyhyt, yliannoksen vahingolliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamista seuraavaan aikaan. Vaste lääkkeen antamisen lopettamiselle on nopea, ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostusta tapahtuu tai epäillään, toimikaa seuraavasti: lopettakaa Ultivan antaminen, pitäkää hengitystiet avoinna, aloittakaa koneellinen tai kontrolloitu hengitys käyttäen happiseosta ja pitäkää yllä riittävät kardiiovaskulaaritoiminnot. Jos hengityksen lamaantumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, koneellisen tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita lihasrelaksanttia. Tarvittaessa voidaan antaa suonensisäisiä nesteitä ja verenpainetta kohottavaa ainetta hypotension hoitoon sekä muita tukitoimia.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit, ATC-koodi N01AH06.

Remifentaniili on selektiivinen μ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Remifentaniilin μ -opioidiaktiiviteetti kumoutuu narkoottisilla antagonisteilla, esim. naloksonilla.

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

Vastasyntyneet/pikkulapset (alle 1-vuotiaat):

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

verrattuna halotaaniryhmiin (ei tilastollisesti merkitsevää eroa).

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, tehokas puoliintumisaika on 3 - 10 minuuttia. Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg, keskeinen jakautumistilavuus on 100 ml/kg, ja steady-state jakautumistilavuus 350 ml/kg. Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosvälillä. Jokaisesta 0,1 mikrog/kg/min infuusionopeuden lisäyksestä veren remifentaniilipitoisuus nousee 2,5 ng/ml. Remifentaniili sitoutuu noin 70 %:sti plasman proteiineihin.

Metabolia: Remifentaniili metaboloituu pääasiallisesti epäspesifisten veren ja kudosten esteraasien välityksellä. Remifentaniilin metaboliassa syntyy hiilihappometaboliitti, jonka teho koirilla on 1/4600 remifentaniilin tehosta. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiviteetti liittyy kokonaan itse yhdisteeseen. Täten tämän metaboliitin aktiivisuudella ei ole kliinistä merkitystä. Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, remifentaniilin ensisijaisen metaboliitin 95 %:nen eliminaatio munuaisten kautta vie noin 7 - 10 tuntia. Remifentaniili ei ole plasman kolinesteraasin substraatti.

Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon: Rotilla ja kaneilla tehdyt istukan läpäisevyyttä koskevat tutkimukset osoittivat, että pennut altistuivat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehittyksensä aikana. Remifentaniiliin liittyviä ainesosia siirtyi imettävien rottien maitoon. Ihmisillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa remifentaniilipitoisuus sikiön veressä oli noin 50 %

äidin veren pitoisuudesta. Sikiön remifentaniilipitoisuuksien valtimo-laskimosuhde oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä.

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisstatuksella ei ole vaikutusta nopeaan palautumiseen Ultiva-pohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

Remifentaniilin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi eri asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla edes 3 päivää kestävänn annostelun jälkeen tehohoito-olosuhteissa.

Hiilihappometaboliitin puhdistuma pienenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Joillakin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla hiilihappometaboliitin pitoisuus saattaa kohota yli 250-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kumuloituminen ei johda kliinisesti merkittäviin μ -opioidivaikutuksiin edes silloin kun tällaisille potilaille annetaan remifentaniili-infusioita jopa kolmen päivän ajan. Metaboliitin turvallisuudesta ja farmakokineettisestä profiilista on riittämättömästi tietoa olosuhteissa, joissa Ultiva-infusioita olisi annettu yli kolmen päivän ajan.

Mitään merkkejä ei ole siitä, että remifentaniili poistuisi munuaiskorvaushoidon aikana.

Hiilihappometaboliitista poistuu ainakin 30 % hemodialyysin aikana.

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

Lapsipotilaat: Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma ja vakaan tilan jakautumistilavuus kasvavat nuoremmilla lapsilla ja pienentyvät nuorten terveiden aikuisten arvoihin 17 vuoden ikään mennessä. Vastasyntyneillä remifentaniilin eliminaatiopuoliintumisaika ei ole merkittävästi erilainen kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Remifentaniilin infuusionopeuksien muutosten myötä analgesiavaikutusten muutosten tulisi olla nopeita ja samanlaisia kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Hiilihappometaboliitin farmakokinetiikka 2-17 –vuotiailla lapsipotilailla on samanlainen kuin aikuisilla kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

annosta.

Akuutti toksisuus:

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

Toistuvien annosten toksisuus:

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusinjektioina, tämä johti hengityksen lamaanumiseen kaikissa annosryhmissä ja lisäksi ohimeneviin mikroaivoverenvuotoihin koirilla. Mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta, eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömillä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan vakavaa hengityksen lamaanumista.

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

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

Hedelmällisyystutkimukset:

Remifentaniili alensi urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin vähintään 70 vuorokauden ajan (annoksesta riippumatta). Remifentaniililla ei ollut vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen. Rotilla ja kaneilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Remifentaniilin antaminen rotille koko myöhäisraskauden ja imetyksen ajan ei vaikuttanut F₁-sukupolven hengissäpysymiseen, kehittymiseen tai hedelmällisyyteen.

Genotoksisuus: Remifentaniili ei ollut genotoksinen niissä lukuisissa in vitro ja in vivo genotoksisuustutkimuksissa, joita tehtiin, paitsi in vitro hiiren lymfooma tk-tutkimuksessa, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatiosysteemi. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa in vitro ja in vivo tutkimuksissa, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaille genotoksista riskiä.

Karsinogeenisuus: Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

glysiini

suolahappo (pH:n tarkistusta varten)

natriumhydroksidi (voidaan käyttää tarpeen mukaan oikean pH:n aikaansaamiseksi)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ultiva tulee lisätä vain suositeltuihin infuusioliuoksiin (ks. kohta 6.6).

Sitä ei tule liuottaa Ringerin laktaattiin eikä Ringerin laktaattiin, jossa on 5 % glukoosia.

Ultivaa ei saa liuottaa propofolin infuusioliuokseen.

Ultivan antamista saman iv-letkun kautta veren/seerumin tai plasman kanssa ei suositella. Verituotteissa olevat epäspesifit esteraasit saattavat johtaa remifentaniilin hydrolysoitumiseen inaktiiviksi metaboliitiksi.

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

6.3. Kesto aika

Injektiopullot: 1 mg: 18 kuukautta

2 mg: 2 vuotta

5 mg: 3 vuotta

Välikonsentraattiliuos:

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

Laimennettu liuos:

Kaikki Ultiva-injektionesteen infuusioliuossekoitukset tulee käyttää välittömästi. Käyttämätön laimennettu liuos tulee hävittää.

6.4. Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C.

Säilytysolosuhteet käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

1 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 3 ml injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa

2 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 5 ml injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa

5 mg remifentaniili-infuusiokuiva-ainetta 10 ml injektiopullossa; pakkauksessa on 5 injektiopulloa.

6.6. Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ultiva valmistetaan iv-käyttöä varten lisäämällä käytetystä lasipullosta riippuen joko 1, 2 tai 5 ml liuotinta. Näin saadaan välikonsentraattiliuos, jonka remifentaniilipitoisuus on 1 mg/ml.

Välikonsentraattiliuos on kirkas, väritön ja käytännöllisesti katsoen ilman hiukkasia. Liuottamisen jälkeen tuote tulee tarkastaa visuaalisesti (mahdollisuuksien mukaan), jotta voidaan varmistua siitä, ettei siinä ole hiukkasia, ettei se ole värjäytynyt ja ettei lasipullo ole mennyt rikki. Jos jotain tällaista havaitaan, liuos on hävitettävä. Välikonsentraattiliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Ultiva-välikonsentraattiliuosta ei tule käyttää manuaalisesti ohjattuna infuusiona ilman, että se laimennetaan edelleen 20 - 250 mikrog/ml pitoisuuteen (50 mikrog/ml on suositeltu laimennos aikuisille ja 20-25 mikrog/ml 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille).

Ultivaa ei tule antaa TC-infuusiona ilman että se laimennetaan edelleen (20-50 mikrog/ml on suositeltu laimennus TCI-käyttöä varten).

Laimennos riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan odotetuista tarpeista.

Laimennukseen tulisi käyttää jotain seuraavista infuusioliuoksista:

injektionesteisiin käytettävä vesi
 5 % glukoosiliuos
 5 % glukoosi + 0,9 % NaCl-infuusioliuos
 0,9 % NaCl-infuusioneste
 0,45 % NaCl-infuusioneste.

Laimentamisen jälkeen tuote tulee tarkastaa visuaalisesti, jotta voidaan varmistua siitä, että se on kirkas, väritön ja käytännöllisesti katsoen ilman hiukkasia ja että lasipullo on ehjä. Jos jotain vahinkoa on tapahtunut, liuos on hävitettävä.

Ultivan on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien iv-nesteiden kanssa, silloin kun se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan:

Ringerin laktaatti
 Ringerin laktaatti + 5 % glukoosi.

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

Taulukot 6-11 antavat suuntaviivat Ultivan infuusionopeuksista manuaalisesti ohjattua infuusiota käytettäessä:

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

Lääkkeen anto- nopeus mikrog/kg/min	Infuusionopeus (ml/kg/h) liuoksille, joiden pitoisuus on			
	20 mikrog/ml 1 mg/50 ml	25 mikrog/ml 1 mg/40 ml	50 mikrog/ml 1 mg/20 ml	250 mikrog/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	ei suositella
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

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

Infuusionopeus mikrog/kg/min	Potilaan paino (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5

0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

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

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

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

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

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

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

1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Taulukko 11 esittää remifentaniilipitoisuudet veressä käytettäessä TCI-menetelmää erilaisilla manuaalisesti ohjatuilla infuusionopeuksilla vakaassa tilassa.

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.1996/17.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.2011