

**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 hipnóticos<sup>1</sup>.

**Ultiva®** mostrou-se também eficaz na prevenção do aumento da pressão arterial média (sem efeitos adversos como a bradicardia<sup>2</sup>).

**Ultiva®**, em associação com hipnóticos, reduz de forma significativa o tempo de ventilação mecânica<sup>3</sup>.

**Ultiva®** é eficaz no controle da dor pós-operatória depois de extubação orotraqueal e não causa comprometimento respiratório<sup>4</sup>.

A infusão contínua de **Ultiva®** é efetiva no controle da dor em pacientes extubados, após cirurgia cardíaca, sem resultar em complicações respiratórias<sup>4</sup>.

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  $\mu$ -opiáceo seletivo de início rápido de ação e duração muito curta. A atividade  $\mu$ -opiáceo 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

#### 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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  $\mu$ -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  $\text{CE}_{50}$  (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 opioides 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  $\beta$ -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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  é a diluição recomendada para adultos e 20-25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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	Bolsas 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 entubação 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 entubação 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  $\mu$ -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](http://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

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/11/2014.**



**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Ultiva®  
cloridrato de remifentanila

**APRESENTAÇÕES**

Pó líofilo a ser reconstituído antes do uso, para injeção intravenosa, na seguinte concentração:

Ultiva® 2 mg – embalagem com 5 frascos-ampola

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA 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.

Diluyente: água para injeção.

**II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Ultiva® é um medicamento indicado para produzir ou manter a anestesia durante cirurgias, inclusive a do coração, e para o alívio da dor imediatamente após a operação. Ultiva® também é indicado para promover alívio da dor e sedação em pacientes mecanicamente ventilados (ou seja, que respiram com ajuda de aparelhos) em unidade de terapia intensiva (UTI).

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Ultiva® apresenta como substância ativa a remifentanila, que pertence a um grupo de medicamentos chamados de agonistas opioides. Esses medicamentos são capazes de promover anestesia, assim como alívio da dor e sedação, durante as cirurgias. A remifentanila tem início de ação rápido, e seu efeito é curto.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O uso de Ultiva® não é indicado caso você tenha sensibilidade conhecida à remifentanila, a outros compostos semelhantes ou a qualquer componente da formulação (ver seção Composição).

O médico não deve administrar Ultiva® por via epidural, um tipo de anestesia em que a injeção é aplicada nas costas e serve principalmente para aliviar as dores do parto. Este medicamento também não pode ser usado por via intratecal (no espaço entre duas membranas que revestem o cérebro, chamado de espaço subaracnoide). A administração de Ultiva® deve ser feita somente por via intravenosa, ou seja, no interior de uma veia.

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

**Gravidez e lactação**

O médico somente deve utilizar Ultiva® em mulheres grávidas quando os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

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

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

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

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você responder “sim” a qualquer uma das perguntas a seguir, informe seu médico sobre esse assunto antes da operação.

- Você já teve alguma reação adversa, ou seja reação indesejável durante uma operação?
- Você sabe se é alérgico a algum medicamento usado durante uma operação?
- Você já teve algum problema de respiração?
- Os batimentos do seu coração são lentos ou irregulares?
- Você sabe se sua pressão arterial é baixa?
- Você tomou recentemente outros tipos de medicamento conhecidos, como betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio?
- Você está grávida ou pretende engravidar em breve?
- Você está amamentando?

**Ultiva®** deve ser administrado somente no hospital, onde há equipamentos para monitorar e manter as funções da respiração, do coração e dos vasos sanguíneos. Apenas o profissional treinado no uso de anestésicos deve administrar **Ultiva®**, pois é importante que saiba reconhecer as possíveis reações adversas ao medicamento e agir de forma correta caso uma delas ocorra. Ele também deve ter sido treinado na abertura das vias respiratórias e sua manutenção e na ventilação assistida.

Como todos os outros medicamentos da mesma classe, **Ultiva®** não é recomendável como agente único na anestesia geral.

Se você tiver rigidez muscular causada por **Ultiva®**, um profissional de saúde capacitado deve tomar as medidas de suporte adequadas para sua condição clínica. Ele pode administrar outros medicamentos para tratar essa reação, se for intensa, ou diminuir a velocidade de uso **Ultiva®** e até interrompê-lo (neste caso, a rigidez muscular é resolvida em alguns minutos).

**Ultiva®** deve ser administrado somente em locais com equipamentos para monitorar e tratar os possíveis casos de depressão respiratória (comprometimento da respiração). O tratamento deve ser feito por pessoa capacitada e inclui a diminuição da velocidade de infusão ou sua interrupção temporária. É importante que o paciente recupere totalmente a consciência e a respiração espontânea antes de ser liberado da sala de recuperação anestésica.

Pode ocorrer de algum efeito adverso afetar sua pressão arterial e seu coração, como queda de pressão e diminuição da frequência dos batimentos cardíacos. Esses efeitos podem ser controlados pela redução da velocidade da infusão de **Ultiva®** ou da dose dos anestésicos utilizados em conjunto ou ainda pela administração intravenosa (na veia) de outros medicamentos apropriados.

Em certos tipos de cirurgia o paciente pode sentir dor após a operação logo que **Ultiva®** é suspenso. Nesses casos, é necessário o uso de medicamentos para alívio da dor antes ou logo depois da interrupção de **Ultiva®**. O médico deve fazer a escolha adequada do medicamento de acordo com a cirurgia e o nível de cuidados exigidos no período pós-operatório.

A administração de **Ultiva®** deve ser feita com equipamento exclusivo para evitar que resíduos do medicamento permaneçam na linha de infusão ou no equipo, se estes forem utilizados para fluidos ou outras drogas, e provoquem reações adversas.

Assim como outros medicamentos da mesma classe, **Ultiva®** pode causar dependência.

Pacientes com hipersensibilidade conhecida a opioides de diferentes classes podem apresentar reação seguida da administração de **Ultiva®**. Recomenda-se cautela antes do uso de remifentanila nesses pacientes (ver na seção 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

#### **Cuidados e advertências para populações especiais**

##### **Uso em pacientes com problemas nos rins**

Não é necessário ajustar a dose de **Ultiva®** para esses pacientes.

##### **Uso em pacientes com problemas de fígado**

Esses pacientes podem ser um pouco mais sensíveis à depressão respiratória causada por **Ultiva®** e o

médico deve monitorá-los de perto. Deve também ajustar a dose de **Ultiva®** de acordo com as necessidades de cada paciente.

#### **Uso em pacientes idosos**

O médico deve reduzir a dose inicial de **Ultiva®** nos idosos e depois ajustá-la cuidadosamente de acordo com as necessidades de cada paciente.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

O paciente só poderá dirigir veículos e operar máquinas algum tempo após o término da administração de **Ultiva®**, isto é, quando os efeitos do medicamento forem eliminados. **Esta orientação fica 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**

**Ultiva®** somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério do médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. O uso deste medicamento também não é recomendável durante trabalhos de parto nem cesarianas.

Seu médico deve ter cuidado ao administrar **Ultiva®** se você estiver amamentando.

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

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **Interações medicamentosas**

Como ocorre com outros medicamentos da mesma classe, o uso de **Ultiva®** diminui as quantidades ou doses de anestésicos voláteis ou intravenosos necessários à anestesia.

Os efeitos adversos de **Ultiva®** que afetam o coração e a pressão arterial podem agravar-se caso você esteja tomando drogas depressoras cardíacas, como betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura inferior a 25°C. Com a reconstituição e a 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. Guarde-o em sua 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.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Modo de usar

Ultiva® deve ser utilizado somente por via intravenosa, ou seja, no interior de uma veia.

O médico não deve administrar Ultiva® por via epidural, um tipo de anestesia em que a injeção é aplicada nas costas e serve principalmente para aliviar as dores do parto. Também não deve ser usado por via intratecal, isto é, injetado no espaço compreendido entre as membranas que revestem o cérebro, o chamado espaço subaracnoide.

Ultiva® sempre deve ser utilizado no ambiente hospitalar e por um profissional habilitado, que tenha treinamento adequado para usar o medicamento e controlar os efeitos adversos que podem manifestar-se. O médico deve utilizá-lo somente com equipamentos capazes de monitorar e manter as funções do seu organismo, como as respiratórias e as relacionadas ao coração.

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 adequada para adultos e 20-25 µg/mL para crianças 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 a 5% (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® só deve ser administrado com as soluções para infusão mostradas acima.

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

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	Peso do paciente (kg)
---------------	-----------------------

infusão (µg/kg/min)	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 25µg/mL**

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

**Tabela 4. Velocidade de infusão de Ultiva® injetável (mL/h) em uma solução de 50µg/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 250µg/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 dosagem de **Ultiva®** depende da operação que você vai fazer. Seu médico saberá utilizar a dose adequada.

**Adultos**

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

**Orientação de dosagem para adultos**

Indicação	Bolus 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 segundos)	0,5 a 1	-
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®** em *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 médico deve administrar o isoflurano e o propofol como descrito acima para evitar anestesia excessivamente profunda (ver, na seção 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e de remifentanila.

**Indução da anestesia**

O médico deve administrar **Ultiva®** com um agente hipnótico, como propofol, tiopental ou isoflurano, na indução da anestesia. A velocidade de infusão pode ser 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 o médico prever a entubação endotraqueal (introdução de tubo na traquéia) entre 8 e 10 minutos após o início da infusão de **Ultiva®**, o *bolus* não será necessário.

#### **Manutenção da anestesia**

Após a entubação endotraqueal, o médico deve diminuir a velocidade de infusão de **Ultiva®** de acordo com a técnica anestésica, como foi indicado na tabela acima. Devido ao início rápido e à curta duração da ação de **Ultiva®**, o médico pode ajustar a velocidade de administração durante a anestesia em incrementos de 25% a 100% ou 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 que respiram sem ajuda de aparelhos e com via aérea protegida (por máscara laríngea, por exemplo)**

Os pacientes anestesiados que respiram sem ajuda de aparelhos e com via aérea protegida podem ter depressão respiratória. Se isso ocorrer, o médico deve ter cuidado especial para ajustar a dose às necessidades do paciente, e talvez seja preciso auxiliar a respiração por meio de aparelho. A taxa de infusão inicial recomendável para analgesia suplementar de pacientes anestesiados que respiram espontaneamente é de 0,04 µg/kg/min, e o médico deve ajustá-la até 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 sem ajuda de aparelhos.

#### **Continuação até o período pós-operatório imediato**

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

Oss pacientes ventilados mecanicamente (ou seja, que respiram com ajuda de aparelhos), o médico deve ajustar a velocidade de infusão até atingir o efeito desejado.

Nos pacientes que respiram de forma espontânea, o médico deve diminuir a velocidade de infusão de **Ultiva®**, inicialmente, para 0,1 µg/kg/min. A velocidade de infusão pode então ser aumentada ou diminuída, 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®** deverá ser administrado apenas em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares, sob restrita supervisão de profissionais especificamente treinados no reconhecimento e no controle dos efeitos adversos esperados dos opioides potentes.

Não se recomenda o uso de injeções de *bolus* de **Ultiva®** para tratar a dor, durante o período pós-operatório, de pacientes que respiram espontaneamente.

#### **Medicação simultânea**

**Ultiva®** diminui as quantidades de anestésicos voláteis, hipnóticos ou benzodiazepínicos necessárias para promover a anestesia (ver, na seção O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento, o item Interações Medicamentosas).

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

#### **Descontinuação**

Devido à cessação rápida da ação de **Ultiva®**, não haverá nenhuma atividade opiácea residual de 5 a 10 minutos após a sua descontinuação (suspensão). Se você for submetido a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, seu médico deverá administrar-lhe analgésicos antes ou imediatamente após a descontinuação de **Ultiva®**. Será preciso esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. O médico deve escolher o analgésico de acordo com o procedimento cirúrgico e o nível de 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

#### Orientação de dosagem para manutenção de anestesia em 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 o médico administrar **Ultiva®** em *bolus*, a infusão deve ser, no mínimo, de 30 segundos. Caso não tenha administrado uma dose simultânea de *bolus*, ele só deve começar a cirurgia pelo menos 5 minutos após o início da infusão de **Ultiva®**. Os pacientes pediátricos precisam ser monitorados e a dose ajustada para a profundidade de analgesia apropriada ao procedimento cirúrgico.

#### Medicação simultânea

Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o médico deve administrar o isoflurano, o halotano e o sevoflurano de acordo com as instruções constantes da tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e da 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. O médico deve prever a necessidade e efetuar a administração de analgésicos apropriados para o período pós-operatório (ver o item Posologia, nesta seção).

#### Neonatos (bebês de até 28 dias) e crianças (menores de 1 ano)

O perfil farmacocinético da remifentanila em neonatos e crianças menores de 1 ano de idade é comparável ao dos 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 de 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

#### Período de indução da anestesia

Após a administração do hipnótico até o começo da perda da consciência, o médico deve 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.

### **Período de manutenção da anestesia**

Após a intubação endotraqueal, o médico deve 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, dose máxima em *bolus* é de 0,5 µg/kg. Essas recomendações de dosagem também se aplicam durante a permanência na circulação extracorpórea (máquina que mantém a circulação do sangue enquanto o coração está parado).

### **Medicação simultânea**

Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o médico deve administrar o isoflurano e o propofol conforme instruções constantes da tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendadas para uso simultâneo de outros hipnóticos de remifentanila (ver o item Posologia, nesta seção).

### **Manutenção da analgesia pós-operatória antes da extubação (retirada do tubo localizado na traquéia e que auxilia a respiração durante a cirurgia )**

Recomenda-se que a infusão de **Ultiva®** se mantenha no nível final intraoperatório durante a transferência do paciente para a área de recuperação pós-anestésica. Quando o paciente chegar a essa área, o médico deve fazer monitoramento estrito do nível de analgesia e de sedação, assim como ajustar a velocidade de infusão às necessidades particulares do paciente.

### **Descontinuação**

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

Recomenda-se que o médico descontinue a infusão de **Ultiva®** reduzindo a velocidade em 25%, a intervalos de pelo menos 10 minutos, até fazê-la cessar completamente. Durante a retirada do ventilador mecânico, o médico não deve aumentar a infusão de **Ultiva®** fazendo apenas ajustes de diminuição e suplementando o procedimento com analgésicos alternativos conforme a necessidade.

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

### **Anestesia cardíaca pediátrica**

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

### **Unidade de terapia intensiva**

A infusão de **Ultiva®** controlada por alvo (TCI, ou *target controlled infusion*) não foi estudada em pacientes sob terapia intensiva.

### **Adultos**

**Ultiva®** pode ser usado isoladamente, de início, para promover analgesia e sedação em pacientes mecanicamente ventilados (que respiram através de aparelhos) internados 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 atingir o nível ideal de analgesia e sedação. O médico deve 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. O médico deve 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 durante pesquisas clínicas bem controladas por até três dias. Os dados adicionais de estudos clínicos feitos durante 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.

### Orientação de dosagem para pacientes sob terapia intensiva

Infusão contínua µg/kg/min	
Velocidade inicial 0,1 a 0,15	Faixa 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 simultânea de qualquer outro agente sedativo. As dosagens iniciais típicas de agentes sedativos, se necessário, são dadas abaixo.

#### Dosagem inicial recomendada de agentes sedativos (se necessários)

Agente sedativo	<i>Bolus</i> (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 pré-estabelecida de **Ultiva®** para controlar a dor de pacientes em ventilação mecânica submetidos a procedimentos estimulantes e/ou dolorosos, como sucção endotraqueal, troca de curativo e fisioterapia. Recomenda-se manter velocidade de infusão de **Ultiva®** de no mínimo 0,1 µg/kg/min por pelo menos 5 minutos antes do início do procedimento estimulante. O médico deve fazer ajustes de dose 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 maior anestesia 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®**, o médico deve administrar agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha do agente apropriado e das doses deve ser feita 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 retirada do tubo da traquéia, o médico deve reduzir a velocidade de infusão em decréscimos de 25%, a intervalos de no mínimo 10 minutos, até descontinuar a infusão. Durante a retirada do ventilador mecânico, não se deve aumentar a infusão de **Ultiva®**, fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade.

#### Crianças na unidade de terapia intensiva

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Ultiva®** em pacientes pediátricos.

#### Pacientes idosos (acima de 65 anos)

##### Anestesia geral

A dose inicial de remifentanila administrada a pacientes maiores de 65 anos de idade deve conter a metade da recomendada a adultos, sendo depois ajustada às necessidades do paciente, uma vez que há aumento de sensibilidade aos efeitos farmacológicos do medicamento entre os idosos. Esse ajuste de dosagem 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 dosagem de **Ultiva®** para pacientes obesos com base no peso ideal, pois o *clearance* (capacidade de eliminação do medicamento pelo organismo) 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 nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento do rim), uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado), uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população. Entretanto, os pacientes com insuficiência grave podem ser levemente mais sensíveis ao efeito depressor do sistema respiratório provocado pela remifentanila. O médico deve monitorar cuidadosamente esses pacientes, ajustando a dose do medicamento às necessidades deles.

#### **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 se espera que os efeitos hemodinâmicos dos opiáceos potentes sejam mais pronunciados nos pacientes classificados pelos critérios da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA, na sigla em inglês) como de nível III (com doença sistêmica grave) ou IV (doença sistêmica grave com constante risco de morte), o médico deve ter cautela na administração de **Ultiva®** nessa população. Recomenda-se a redução da dosagem inicial e ajuste de acordo com o efeito.

##### **Anestesia cardíaca**

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As reações adversas mais frequentemente observadas com o uso de **Ultiva®** são a continuação dos efeitos farmacológicos característicos dos medicamentos dessa classe.

Essas reações adversas são revertidas minutos após a interrupção ou a diminuição da velocidade de administração de **Ultiva®**.

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Rigidez dos músculos esqueléticos (que estão sobre os ossos e as cartilagens)
- Pressão baixa
- Náusea (enjoo)
- Vômito

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Diminuição da frequência dos batimentos cardíacos
- Pressão alta após a operação
- Depressão respiratória aguda, que compromete o funcionamento da respiração
- Apneia (suspensão ou ausência de respiração)
- Coceira
- Calafrios após a operação

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Baixos níveis de oxigênio no organismo
- Prisão de ventre
- Dores após a operação

Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sedação (durante o período de recuperação após a anestesia geral)
- Reações alérgicas, inclusive anafilaxia (que é uma reação grave e generalizada)\*
- Parada abrupta do coração, geralmente precedida de diminuição da frequência dos batimentos cardíacos\*

\* Essas reações adversas foram relatadas quando houve administração de **Ultiva®** em conjunto com um ou mais agentes anestésicos.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.**

**Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Devido à ação muito curta de **Ultiva®**, o potencial de efeitos nocivos no caso de superdosagem está limitado ao período imediatamente posterior à administração do medicamento. Com a interrupção da administração, retorno à condição normal é rápido (10 minutos).

No caso de superdosagem ou suspeita de superdosagem, o médico deve conduzir os procedimentos necessários para o tratamento do caso. Ele deve tomar as seguintes medidas: interromper a administração de **Ultiva®**, manter as vias respiratórias desobstruídas, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio e manter as funções relacionadas ao coração em níveis adequados. Se houver comprometimento da respiração associado com rigidez dos músculos, o médico poderá aplicar um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida (por uso de aparelhos) ou controlada. Se ocorrer pressão baixa, outros medicamentos e medidas apropriadas podem ser utilizados no tratamento.

É possível administrar, por via intravenosa (na veia), um medicamento da classe dos antagonistas opiáceos, como a naloxona, como antídoto específico no controle da depressão respiratória grave e da rigidez dos músculos. O médico saberá indicar o tratamento adequado para cada caso.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível.**

**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 N° 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: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

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

Ultiva\_po\_liof\_inj\_GDS16\_IPI04\_L0422

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/11/2014.**

