

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ultiva 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Ultiva 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Ultiva 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ultiva 1 mg

1 Durchstechflasche enthält 1 mg Remifentanyl Base (als Hydrochlorid).

Ultiva 2 mg

1 Durchstechflasche enthält 2 mg Remifentanyl Base (als Hydrochlorid).

Ultiva 5 mg

1 Durchstechflasche enthält 5 mg Remifentanyl Base (als Hydrochlorid).

Nach Herstellung der Lösung laut Empfehlung, enthält diese 1 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt.

Steriles, nicht pyrogenes, konservierungsmittelfreies, weiß bis cremig-weiß gefärbtes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Analgetikum in der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie.

Ultiva ist auch zur Analgesie von mechanisch beatmeten Intensivpatienten indiziert, die 18 Jahre oder älter sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ultiva darf nur in einer klinischen Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika geschult sind und die die Erkennung und Behandlung der möglichen Nebenwirkungen potenter Opioide – einschließlich die kardiopulmonale Reanimation – beherrschen. Ihre Fähigkeiten müssen das Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie die Beatmung umfassen.

Eine kontinuierliche Infusion von Ultiva soll über kalibrierte Infusionssysteme in eine Schnellfluss i.v.-Zuleitung bzw. in eine separate i.v.-Zuleitung erfolgen. Dieser Infusionsschlauch soll direkt mit der Venenkanüle verbunden oder möglichst nahe an der Venenkanüle angebracht sein und vorab gefüllt werden, um den potentiellen Totraum gering zu halten (siehe Abschnitt 6.6).

Ultiva kann ebenso als TCI (Zielwert-kontrollierte Infusion) über ein zugelassenes Infusionssystem, das das Minto Pharmakokinetik-Modell mit Covariablen für Alter und LBM (Lean Body Mass, Magermasse) berücksichtigt, gegeben werden (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Sämtliche Infusionsschläuche sollen sorgfältig gehandhabt werden, um Obstruktion oder Abbruch der Verbindung zu vermeiden. Etwaige Restmengen von Ultiva sollen nach Beendigung der Anwendung durch Spülen der Infusionssysteme entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ultiva ist nur zur i.v.-Verabreichung bestimmt und darf nicht als epidurale oder intrathekale Injektion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Verdünnung

Ultiva kann nach Rekonstitution weiter verdünnt werden. Für weitere Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verwendung siehe Abschnitt 6.6.

Für eine manuell-kontrollierte Infusion kann Ultiva auf Konzentrationen von 20 bis 250 µg/ml verdünnt werden (für Erwachsene wird eine Verdünnung von 50 µg/ml und für Kinder ab 1 Jahr 20 – 25 µg/ml empfohlen).

Bei TCI wird eine Verdünnung von 20 bis 50 µg/ml empfohlen.

Allgemeinanästhesie

Die Gabe von Ultiva muss je nach dem Ansprechen des Patienten individuell erfolgen.

Erwachsene

Verabreichung durch manuell kontrollierte Infusion

In Tabelle 1 sind die Anfangsmengen zur Injektion/Infusion sowie der Dosierungsbereich zusammengefasst:

Tabelle 1. Dosierungsrichtlinien für Erwachsene

Indikation	Remifentanil Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Remifentanil-Infusion	
		Anfangsrate (µg/kg/min)	Bereich (µg/kg/min)
Narkoseeinleitung	1 (über mindestens 30 sec.)	0,5 – 1	----
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten			
• Lachgas [N ₂ O] (66 %)	0,5 – 1	0,4	0,1 – 2
• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2
• Propofol (Anfangsdosis 100 µg/kg/min)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2

Zur Narkoseeinleitung mittels Bolusinjektion ist Ultiva über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden langsam zu verabreichen.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge von zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollen Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Zunahme von haemodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden (siehe in diesem Abschnitt – „Begleitmedikation“).

Es liegen keine Daten für Dosierungsempfehlungen zur Begleitmedikation von Remifentanil mit anderen als in Tabelle 1 angeführten Hypnotika vor.

Einleitung der Narkose

Zur Narkoseeinleitung soll Ultiva zusammen mit Standarddosierungen eines Hypnotikums wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Ultiva kann mit einer Infusionsrate von 0,5 – 1 µg/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion (1 µg/kg langsam über einen Zeitraum von mindestens 30

Sekunden) gegeben werden. Wenn die endotracheale Intubation später als 8-10 Minuten nach Beginn der Ultiva-Infusion erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.

Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten

Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsrate von Ultiva entsprechend dem in Tabelle 1 aufgeführten Narkoseverfahren reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Ultiva kann die Infusionsrate während der Narkose alle 2 bis 5 Minuten um 25 % bis 100 % nach oben bzw. um 25 % bis 50 % nach unten angepasst werden, um den gewünschten Ansprechgrad auf den μ -Opioid-Rezeptor zu erzielen. Als Gegenreaktion auf eine sich abflachende Narkose kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche Bolusinjektion gegeben werden.

Narkose bei spontan atmenden narkotisierten Patienten mit einem gesicherten Atemweg (z. B. Larynxmasken-Narkose)

Bei spontan atmenden narkotisierten Patienten mit einem gesicherten Atemweg besteht die Gefahr einer Atemdepression. Daher ist eine besonders sorgfältige Dosierung bzw. Adaptation der Dosierung erforderlich und gegebenenfalls ist eine künstliche Beatmung nötig. Die empfohlene Anfangsdosis für eine ergänzende Schmerzfremheit bei spontan atmenden narkotisierten Patienten beträgt 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$ mit einer Dosistitration bis zur Wirkung. Dosierungen zwischen 0,025 und 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ wurden beobachtet.

Bolusinjektionen werden bei spontan atmenden narkotisierten Patienten nicht empfohlen.

Ultiva sollte nicht als Analgetikum in Abläufen verwendet werden, bei denen Patienten bei Bewusstsein bleiben oder keine Atemwegsunterstützung während des Ablaufes erhalten.

Begleitmedikation

Remifentanyl verringert die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanyl wurden Dosen von Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam um bis zu 75 % reduziert.

Hinweise zum Absetzen des Präparates bzw. zum Übergang in die unmittelbare postoperative Phase

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Ultiva ist innerhalb von 5-10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Daher sollen Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen üblicherweise postoperative Schmerzen zu erwarten sind, rechtzeitig vor Absetzen von Ultiva wirksame Analgetika verabreicht werden. Bis zum Wirkungseintritt des langwirksamen Analgetikums soll noch ausreichend lange Zeit verbleiben. Hierbei soll die Wahl des Analgetikums dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der notwendigen Nachsorge des Patienten angepasst werden.

Falls länger wirksame Analgetika nicht rechtzeitig vor der Beendigung der Operation verabreicht wurden, kann es erforderlich sein Ultiva auch in der unmittelbaren postoperativen Phase zur Vermeidung von Schmerzen weiter zu verabreichen, bis der maximale therapeutische Effekt des langwirksamen Analgetikums einsetzt.

Angaben zur Anwendung bei mechanisch beatmeten Patienten auf der Intensivstation sind in diesem Abschnitt unter „Anwendung in der Intensivmedizin“ angeführt.

Bei spontan atmenden Patienten sollte anfangs eine Reduktion der Infusionsrate auf 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ erfolgen. Danach kann alle 5 Minuten eine Erhöhung oder Reduktion der Dosierung in Schritten zu maximal 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ erfolgen, um eine optimale Wirkung bei möglichst geringfügiger Atemdepression zu gewährleisten. Ultiva darf nur in einer klinischen Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika geschult sind und die die Erkennung und Behandlung der respiratorischen Nebenwirkungen potenter Opiode beherrschen.

Die Anwendung von Bolusinjektionen wird im Rahmen der postoperativen Analgesie für spontan

atmende Patienten nicht empfohlen.

Anwendung bei TCI (Zielwert-kontrollierte Infusion)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten:

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten erwachsenen Patienten soll Ultiva TCI zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum verabreicht werden (siehe Tabelle 1 in diesem Abschnitt unter „Allgemeinanästhesie“). Zusammen mit diesen Mitteln kann eine adäquate Analgesie zur Narkoseeinleitung und Operation im Allgemeinen mit einer Ziel-Remifentanyl-Blutkonzentration von 3 bis 8 Nanogramm/ml erreicht werden. Ultiva soll bis zum individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden. Für besonders Schmerzreiz-stimulierende operative Eingriffe können Ziel-Blutkonzentrationen bis zu 15 ng/ml notwendig werden.

Mit den oben empfohlenen Dosen verringert Remifentanyl die Mengen an Hypnotikum, die zur Aufrechterhaltung der Narkose benötigt werden, signifikant. Daher sollen, um eine Zunahme von haemodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden, Isofluran und Propofol wie oben empfohlen verabreicht werden (siehe Tabelle 1 und den Absatz „Begleitmedikation“).

Informationen zu Remifentanyl-Blutkonzentrationen, die mit manuell-kontrollierter Infusion erreicht werden, siehe Abschnitt 6.6, Tabelle 11.

Die Anwendung von Ultiva mit TCI zur Narkose bei spontan atmenden Patienten wird nicht empfohlen, da ungenügend Daten zur Verfügung stehen.

Hinweise zum Absetzen bzw. zum Übergang in die unmittelbare postoperative Phase:

Es ist wahrscheinlich, dass die spontane Atmung bei berechneten Remifentanyl-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml einsetzt, wenn gegen Ende des chirurgischen Eingriffs die TCI beendet wird oder die Zielkonzentration reduziert wird. Wie bei der manuell-kontrollierten Infusion soll die postoperative Analgesie mit langwirksamen Analgetika vor Ende des chirurgischen Eingriffs eingerichtet sein (siehe in diesem Abschnitt unter „Verabreichung durch manuell kontrollierte Infusion“ – „Hinweise zum Absetzen“).

Die Anwendung von Ultiva mit TCI für die Handhabung der post-operativen Analgesie wird nicht empfohlen, da ungenügend Daten zur Verfügung stehen.

Kinder (Alter: 1 bis 12 Jahre)

Die gemeinsame Verabreichung von Ultiva mit einem intravenösen Anästhetikum zur Induktion der Narkose wurde nicht ausführlich untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Ultiva TCI wurde bei Kindern nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Ultiva mit TCI bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die folgenden Dosierungsempfehlungen werden zur Aufrechterhaltung der Anästhesie empfohlen:

Tabelle 2. Dosierungsrichtlinien für pädiatrische Patienten (Kinder von 1 bis 12 Jahren)

Gleichzeitig verabreichtes Anästhetikum*	Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Infusion (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Aufrechterhaltungsraten
• Halothan (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 1,3
• Sevofluran (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 0,9
• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 – 0,9

* Gleichzeitige Anwendung mit Lachgas/Sauerstoff im Verhältnis 2:1.

Falls Ultiva als Bolusinjektion verabreicht wird, soll dies über einen Zeitraum von **mindestens 30 Sekunden** erfolgen. Falls nicht die gleichzeitige Gabe einer Bolusinjektion erfolgt, soll der operative

Eingriff frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion von Ultiva begonnen werden. Bei ausschließlich gemeinsamer Anwendung von Lachgas (N₂O, 70 %) und Ultiva sollen zur Aufrechterhaltung der Anästhesie grundsätzlich Dosierungen zwischen 0,4 und 3 µg/kg/min angewendet werden. Obwohl dazu keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, scheint bei Erwachsenen eine initiale Dosierung von 0,4 µg/kg/min adäquat zu sein.

Pädiatrische Patienten sollen überwacht werden und die Dosierung von Ultiva soll dahingehend titriert werden, dass die Narkosetiefe dem operativen Eingriff entspricht.

Begleitmedikation:

In den oben empfohlenen Dosierungen verringert Remifentanyl signifikant die für die Anästhesie benötigten Dosen von Hypnotika. Deshalb sollen Isofluran, Halothan und Sevofluran in den in der obigen Tabelle beschriebenen Dosierungen verabreicht werden, um eine Zunahme von haemodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden. Zur gleichzeitigen Anwendung von anderen als in der Tabelle angeführten Anästhetika und Remifentanyl sind keine Daten vorhanden (siehe in diesem Abschnitt unter „Erwachsene“ – „Begleitmedikation“).

Hinweise für die Handhabung von Patienten während der unmittelbaren postoperativen Phase

Einsatz von alternativen Analgetika vor dem Absetzen von Ultiva:

Da es nach der Anwendung von Ultiva zu einem sehr raschen Abklingen des analgetischen Effektes kommt, ist 5 bis 10 Minuten nach beendeter Anwendung mit einem Wirkungsverlust zu rechnen. Bei Patienten, bei denen Operationen mit zu erwartenden postoperativen Schmerzen durchgeführt werden, sollen andere schmerzstillende Mittel rechtzeitig vor dem Ende der Anwendung von Ultiva eingesetzt werden. Dabei soll ausreichend Zeit für den Wirkungseintritt des länger wirksamen Analgetikums berücksichtigt werden. Die Auswahl bzw. die Dosierung und der Zeitpunkt der Anwendung von dafür in Frage kommenden Mitteln soll vorab geplant werden und auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten hinsichtlich Art des operativen Eingriffes bzw. der erforderlichen postoperativen Nachsorge ausgerichtet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Neugeborene und Säuglinge (< 1 Jahr)

Es gibt eingeschränkte Erfahrung aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen (< 1 Jahr; siehe Abschnitt 5.1).

Das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen (< 1 Jahr) ist – nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – mit dem von Erwachsenen vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings sind bisher keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorhanden, daher wird die Anwendung von Ultiva in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Verwendung für totale intravenöse Anästhesie (TIVA): Es gibt eingeschränkte Erfahrung aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanyl im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Allerdings sind diese klinischen Daten für eine Dosisempfehlung nicht ausreichend.

Herzchirurgie

Verabreichung mit manuell kontrollierter Infusion

Tabelle 3. Dosierungsrichtlinien für die Anästhesie in der Herzchirurgie

Indikation	Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Remifentanyl-Infusion	
		Anfangsrate (µg/kg/min)	Infusionsrate (µg/kg/min)
Intubation	wird nicht empfohlen	1	-----
Aufrechterhaltung der Narkose			
• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)	0,5 – 1	1	0,003 – 4
• Propofol (Anfangsdosis 50 µg/kg/min)	0,5 – 1	1	0,01 – 4,3

Weiterführung der postoperativen Analgesie vor der Extubation	wird nicht empfohlen	1	0 – 1
---	----------------------	---	-------

Einleitung der Narkose:

Nachdem Hypnotika zur Ausschaltung des Bewusstseins verabreicht wurden, soll Ultiva mit initialen Infusionsraten von 1 µg/kg/min verabreicht werden. Die Anwendung von Bolusinjektionen wird für die Induktion der Narkose bei herzchirurgischen Eingriffen nicht angeraten. Die endotracheale Intubation soll nicht früher als 5 Minuten nach dem Beginn einer derartigen Infusion erfolgen.

Aufrechterhaltung der Anästhesie:

Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsrate von Ultiva entsprechend den therapeutischen Erfordernissen angepasst werden. Zusätzliche Gaben von Bolusinjektionen können bei Bedarf erfolgen. Bei Herzpatienten mit hohem Risiko, wie etwa bei eingeschränkter ventrikulärer Funktion oder bei Herzklappenoperationen, sollen Bolusdosierungen von maximal 0,5 µg/kg verabreicht werden. Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für hypothermische kardiopulmonale Bypass-Operationen (siehe Abschnitt 5.2. „Anästhesie in der Herzchirurgie“).

Begleitmedikation:

In den oben empfohlenen Dosierungen verringert Remifentanyl signifikant die für die Anästhesie benötigten Dosen von Hypnotika. Deshalb sollen Isofluran und Propofol in den in der obigen Tabelle beschriebenen Dosierungen verabreicht werden, um eine Zunahme von haemodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden. Zur gleichzeitigen Anwendung von anderen als in der Tabelle angeführten Hypnotika und Remifentanyl sind keine Daten vorhanden (siehe in diesem Abschnitt unter „Erwachsene“ – „Begleitmedikation“).

Hinweise für die Handhabung von Patienten während der postoperativen Phase

Aufrechterhaltung der postoperativen Analgesie mit Ultiva vor der Extubation:

Es wird empfohlen mit der Infusion von Ultiva fortzufahren, und zwar mit der Dosierung, die am Ende des Eingriffes verabreicht wurde, während der Patient in den postoperativen Pflegebereich überführt wird. Im postoperativen Bereich soll das jeweils vorhandene Ausmaß an Analgesie und Sedierung laufend überwacht werden und die Infusionsrate von Ultiva entsprechend den Erfordernissen des Patienten optimiert werden (für weitere Informationen zur Behandlung von Patienten in der Intensivmedizin siehe in diesem Abschnitt unter „Anwendung in der Intensivmedizin“).

Einsatz von alternativen Analgetika vor dem Absetzen von Ultiva:

Da es nach der Anwendung von Ultiva zu einem sehr raschen Abklingen des analgetischen Effektes kommt, ist 5 bis 10 Minuten nach beendeter Anwendung mit einem Wirkungsverlust zu rechnen. Andere schmerzstillende und sedierende Mittel müssen rechtzeitig vor dem Ende der Anwendung von Ultiva eingesetzt werden, damit eine ausreichende Zeitspanne für den Wirkungseintritt dieser Mittel gegeben ist. Daher wird empfohlen, die Auswahl der Präparate und Dosierungen sowie den Zeitpunkt deren Anwendung, bereits vor der Entwöhnung des Patienten vom Beatmungsgerät zu planen.

Hinweise zur Beendigung der Anwendung von Ultiva:

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der therapeutischen Wirkung von Ultiva, wurde nach herzchirurgischen Eingriffen unmittelbar nach dem Absetzen von Ultiva das Auftreten von Hypertonie, Schüttelfrost und Schmerzen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Um dieses Risiko möglichst gering zu halten, wird die rechtzeitige Anwendung eines adäquaten alternativen Analgetikums (siehe oben) empfohlen, bevor die Infusion von Ultiva beendet wird. Die Infusionsrate soll dabei in mindestens 10-minütigen Intervallen, schrittweise um jeweils 25 % reduziert werden.

Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät soll die verabreichte Dosierung von Ultiva nicht erhöht werden; es ist lediglich eine Reduktion der Dosierung erlaubt, falls erforderlich unter Gabe von alternativen Analgetika. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollen mit alternativen Präparaten adäquat behandelt werden.

Falls im Verlauf der Umstellung auf alternative Analgetika auch andere Opiode verwendet werden, muss eine sorgfältige Überwachung des Patienten erfolgen. Die Vorteile einer angemessenen postoperativen Analgesie müssen immer gegen potentielle Risiken für eine Atemdepression abgewogen werden.

Anwendung bei TCI (Zielwert-kontrollierte Infusion)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose:

Ultiva TCI soll während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose von beatmeten erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Narkotikum verabreicht werden (siehe Tabelle 3). Gemeinsam mit diesen Mitteln wird im Allgemeinen eine adäquate Narkose für herzchirurgische Eingriffe mit Ziel-Remifentanyl-Blutkonzentrationen erreicht, die im Bereich der höheren Werte für allgemeine chirurgische Eingriffe liegen. Nach Titration von Remifentanyl bis zum individuellen Ansprechen des Patienten wurden in klinischen Studien Blutkonzentrationen im Bereich von 20 ng/ml verwendet. Bei den oben empfohlenen Dosen, setzt Remifentanyl die Menge des zur Aufrechterhaltung der Narkose benötigten Narkotikums signifikant herab. Daher sollen Isofluran und Propofol wie oben empfohlen verabreicht werden, um eine Zunahme von haemodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden (siehe Tabelle 3 und in diesem Abschnitt unter „Begleitmedikation“).

Informationen zu Remifentanyl-Blutkonzentrationen, die mit manuell-kontrollierter Infusion erreicht werden, siehe Abschnitt 6.6, Tabelle 11.

Hinweise zum Absetzen bzw. zum Übergang in die unmittelbare postoperative Phase:

Es ist wahrscheinlich, dass die spontane Atmung bei Remifentanyl-Konzentrationen von 1 bis 2 ng/ml einsetzt, wenn gegen Ende des chirurgischen Eingriffs die TCI beendet wird oder die Zielkonzentration reduziert wird. Wie bei der manuell-kontrollierten Infusion soll die post-operative Analgesie mit langwirksamen Analgetika vor Ende des chirurgischen Eingriffs eingerichtet sein (siehe in diesem Abschnitt unter „Verabreichung durch manuell kontrollierte Infusion“ – „Hinweise zum Absetzen“).

Die Anwendung von Ultiva mit TCI für die Aufrechterhaltung der post-operativen Analgesie wird nicht empfohlen, da ungenügend Daten zur Verfügung stehen.

Kinder (Alter: 1 bis 12 Jahre)

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Dosierungsempfehlung zur Anwendung in der Herzchirurgie gemacht werden.

Anwendung in der Intensivmedizin

Erwachsene

Bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten kann Ultiva als Analgetikum angewendet werden. Je nach Bedarf können zusätzlich Sedativa verabreicht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Ultiva bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten wurde in kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen demonstriert (siehe in diesem Abschnitt unter „Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“ und Abschnitt 5.2). Daher wird die Anwendung von Ultiva bei Intensivpatienten für längere Zeiträume als 3 Tage nicht empfohlen.

Die Zielwert-kontrollierte Infusion von Ultiva wurde nicht an Intensivpatienten getestet, daher wird für diese Patienten eine Zielwert-kontrollierte Infusion nicht empfohlen.

Bei Erwachsenen werden anfängliche Infusionsraten von 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) bis 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h) empfohlen. Eine Titration der Infusionsraten soll in Schritten zu 0,025 µg/kg/min

(1,5 µg/kg/h) erfolgen, bis das erforderliche Ausmaß an Analgesie gewährleistet ist. Zwischen den Dosistitrationen soll jeweils mindestens 5 Minuten kontinuierlich infundiert werden. Der Grad an Analgesie soll regelmäßig überprüft werden und die Ultiva-Infusionsrate soll laufend entsprechend angepasst werden. Wenn mit Infusionsraten von 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) eine zusätzliche Sedierung erforderlich ist, wird die Anwendung eines geeigneten Sedativums empfohlen (siehe unten). Die Dosis dieses Sedativums soll ebenfalls über eine Dosistitration zum erforderlichen Grad an Sedierung optimiert werden. Eine weitere Erhöhung der Ultiva-Infusionsrate in Schritten zu 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) kann erfolgen, falls eine stärkere Analgesie erforderlich ist.

In Tabelle 4 werden die empfohlenen Initial-Infusionsraten sowie Dosierungsbereiche zur Analgesie für individuelle Patienten angeführt:

Tabelle 4. Dosierungsrichtlinien für die Anwendung von Ultiva auf der Intensivstation

Dauerinfusion µg/kg/min (µg/kg/h)	
Initialdosierung	Dosisbereich
0,1(6) – 0,15 (9)	0,006 (0,38) – 0,74 (44,6)

Die Gabe von Bolusdosierungen wird in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

Die Anwendung von Ultiva führt zu einer Reduktion der erforderlichen Dosis von allfälligen zusätzlichen Sedativa. Übliche Anfangsdosierungen von Sedativa, falls erforderlich werden in Tabelle 5 angeführt:

Tabelle 5. Empfohlene Initialdosierungen von Sedativa, falls erforderlich:

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusionsrate (mg/kg/h)
Propofol	bis zu 0,5	0,5
Midazolam	bis zu 0,03	0,03

Um eine selektive Dosistitration der einzelnen Substanzen zu ermöglichen, sollen zusätzliche Sedativa nicht als eine Mischung im selben Infusionsbeutel zubereitet werden.

Stärkere Analgesie für beatmete Patienten, die stimulierenden Prozessen ausgesetzt werden:

Eine Erhöhung der Ultiva-Infusionsraten kann bei beatmeten Patienten, die stimulierenden und/oder schmerzhaften Prozessen, wie endotracheale Drainagen, Wundversorgungen oder Physiotherapien, ausgesetzt sind, angebracht sein, da unter diesen Umständen ein stärkeres Ausmaß an Analgesie erforderlich sein kann. Es wird empfohlen, dass eine kontinuierliche Ultiva-Infusionsrate von mindestens 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) für zumindest 5 Minuten aufrechterhalten wird, bevor eine derartige Behandlung eingeleitet wird. Eine Anpassung der Dosierung darf alle 2 bis 5 Minuten in Schritten zu 25 – 50 % erfolgen, entweder wenn vorhersehbar ist, dass stärkere Analgesie benötigt wird bzw. als Antwort auf einen vermehrten Analgesiebedarf. In diesen Fällen wurden mittlere Infusionsraten von 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) und maximale Infusionsraten von 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h) angewendet.

Einsatz von alternativen Analgetika vor dem Absetzen von Ultiva:

Da es nach der Anwendung von Ultiva zu einem sehr raschen Abklingen des analgetischen Effektes kommt, ist unabhängig von der Dauer der Infusion 5 bis 10 Minuten nach beendeter Anwendung mit einem Wirkverlust zu rechnen. Nach der Anwendung von Ultiva soll die Möglichkeit für Toleranz bzw. Hyperalgesie beachtet werden. Bei Anwendung in der Intensivmedizin ist nach der Verabreichung von Remifentanyl die Möglichkeit einer Hyperalgesie einschließlich der einhergehenden hämodynamischen Veränderungen zu bedenken (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Andere analgetische und sedierende Mittel müssen daher rechtzeitig vor dem Ende der

Anwendung von Ultiva eingesetzt werden, damit eine mögliche Hyperalgesie und damit verbundene hämodynamische Veränderungen vermieden werden. Diese Mittel müssen rechtzeitig verabreicht werden, damit eine ausreichende Zeitspanne für ihren Wirkeintritt gegeben ist. Dafür eignen sich langwirksame orale, intravenöse oder lokale, durch die Krankenschwester oder den Patienten gesteuerte Analgetika. Wenn die Infusion mit Ultiva reduziert wird, soll immer eine individuelle Dosisoptimierung dieser Analgetika entsprechend dem Ausmaß an erforderlicher Analgesie erfolgen. Es wird empfohlen die Auswahl der Präparate und Dosierungen sowie den Zeitpunkt deren Anwendung, bereits vor dem Absetzen von Ultiva zu planen.

Nach einer längerfristigen Anwendung von μ -Opioid-Agonisten kann es mit zunehmender Dauer zu Toleranz kommen.

Hinweise für die Extubation und das Absetzen von Ultiva:

Um ein möglichst sanftes Ausschleichen einer auf Ultiva basierenden Behandlung zu gewährleisten, wird die schrittweise Dosistitration der Infusionsrate auf 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde vor der Extubation empfohlen.

Nach der Extubation soll die Infusionsrate in Schritten zu jeweils 25 % in mindestens 10minütigen Intervallen weiter reduziert und schließlich abgesetzt werden. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät soll die Ultiva-Infusionsrate nicht erhöht, sondern lediglich reduziert werden. Falls erforderlich, können zusätzlich alternative Analgetika eingesetzt werden.

Nach dem Absetzen von Ultiva soll die Infusionskanüle abgenommen werden, um eine weitere, unabsichtliche Anwendung zu vermeiden.

Falls im Verlauf der Umstellung auf alternative Analgetika auch andere Opiode verwendet werden, muss eine sorgfältige Überwachung des Patienten erfolgen. Die Vorteile einer angemessenen postoperativen Analgesie müssen immer gegen potentielle Risiken einer Atemdepression abgewogen werden.

Pädiatrische Intensivpatienten:

Für die Anwendung von Ultiva bei pädiatrischen Intensivpatienten liegen keine Daten vor.

Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Für die Anwendung von Ultiva bei dieser Patientengruppe, einschließlich nierentransplanteder Patienten ist keine Anpassung der empfohlenen Dosierungen erforderlich. Allerdings kommt es bei diesen Patienten zu einer verzögerten Clearance des Carboxylsäuremetaboliten (siehe Abschnitt 5.2)

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie: Die Anfangsdosis Remifentanyl für Patienten über 65 Jahren soll die Hälfte der empfohlenen Erwachsenenosis betragen, da bei älteren Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Ultiva festgestellt wurde. Anschließend ist eine Einstellung entsprechend den Bedürfnissen des Patienten vorzunehmen. Diese Dosisanpassung bezieht sich auf die Anwendung während aller Phasen der Anästhesie einschließlich Einleitung, Aufrechterhaltung und unmittelbarer postoperativer Analgesie.

Wegen der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten für Ultiva soll bei der Verabreichung von Ultiva mittels TCI bei diesen Patienten die initiale Zielkonzentration unter anschließender dem Ansprechen entsprechender Dosistitration 1,5 bis 4 Nanogramm/ml betragen.

Herzchirurgie: Es ist keine initiale Dosisreduktion erforderlich (siehe in diesem Abschnitt unter „Herzchirurgie“).

Intensivmedizin: Es ist keine initiale Dosisreduktion erforderlich (siehe in diesem Abschnitt unter „Anwendung in der Intensivmedizin“).

Adipöse Patienten

Bei manuell kontrollierter Infusion wird empfohlen, bei adipösen Patienten die Dosierung entsprechend dem idealen Körpergewicht zu reduzieren, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanyl besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren.

Bei der Berechnung der LBM (Lean Body Mass, Magermasse), wie im Minto Modell verwendet, kann die LBM bei Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) größer als 35 kg/m² und bei Männern mit einem BMI größer als 40 kg/m² leicht unterschätzt werden. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, soll die Remifentanyl TCI vorsichtig bis zum individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich Patienten auf der Intensivstation, nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse an einer begrenzten Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion rechtfertigen keine speziellen Dosierungsempfehlungen. Allerdings können Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion etwas empfindlicher auf Remifentanyl mit einer Atemdepression reagieren (siehe auch Abschnitt 4.4). Diese Patienten sind daher engmaschig zu überwachen und die Remifentanyl Dosis ist entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten einzustellen.

Neurochirurgie

Limitierte klinische Erfahrungen bei Patienten, die sich einer neurochirurgischen Operation unterzogen, zeigten, dass keine besonderen Dosierungsempfehlungen zu beachten sind.

ASA III/IV Patienten

Allgemeinanästhesie: Da die hämodynamischen Effekte von Opioidagonisten bei diesen Patienten verstärkt auftreten können, ist bei Verabreichung von Ultiva besondere Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Anfangsdosierung bzw. die nachfolgende Anpassung der Dosierung an die therapeutischen Erfordernisse soll erfolgen. Für pädiatrische Patienten können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da nur unzureichende Daten vorliegen.

Bei einer TCI soll bei ASA III oder IV Patienten ein niedrigerer Anfangszielwert von 1,5 bis 4 Nanogramm/ml verwendet werden und anschließend bis zum Ansprechen titriert werden.

Herzchirurgie: Es ist keine initiale Dosisreduktion erforderlich (siehe in diesem Abschnitt unter „Herzchirurgie“)

4.3 Gegenanzeigen

Da das Arzneimittel Glycin enthält, ist Ultiva für epidurale und intrathekale Applikation kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

Ultiva darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Remifentanyl, andere Fentanylanaloga, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

Ultiva darf im Rahmen der Induktion einer Narkose nicht als Monotherapie verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ultiva darf nur in einer klinischen Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist und nur von Personen verabreicht werden, die in der Anwendung von Anästhetika sowie in der Erkennung und der Behandlung der erwarteten Nebenwirkungen stark wirkender Opioide – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – speziell geschult sind. Diese Schulung muss auch das Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie die Beatmung

umfassen. Die Anwendung von Ultiva bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten wird für einen Zeitraum von nicht mehr als 3 Tagen empfohlen.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Opioide einer anderen Klasse kann eine Überempfindlichkeitsreaktion nach der Verabreichung von Ultiva auftreten. Ultiva sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Rasches Abklingen der therapeutischen Wirkung/Übergang zur Anwendung von alternativen Analgetika

Da es nach der Anwendung von Ultiva zu einem sehr raschen Abklingen des analgetischen Effektes kommt, ist 5 bis 10 Minuten nach beendeter Anwendung mit einem Wirkungsverlust zu rechnen. Bei Patienten bei denen Operationen mit zu erwartenden postoperativen Schmerzen durchgeführt werden, sollen andere schmerzstillende Mittel rechtzeitig vor dem Ende der Anwendung von Ultiva eingesetzt werden. Ein mögliches Auftreten von Toleranz, Hyperalgesie und von hämodynamischen Veränderungen soll bei der Anwendung auf der Intensivstation berücksichtigt werden. Bei Anwendung in der Intensivmedizin ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie einschließlich der einhergehenden hämodynamischen Veränderungen zu bedenken (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). Vor der Beendigung der Anwendung von Ultiva müssen dem Patienten andere Analgetika und Sedativa verabreicht werden. Dabei soll ausreichend Zeit für den Wirkungseintritt des länger wirksamen Analgetikums berücksichtigt werden. Die Auswahl bzw. die Dosierung und der Zeitpunkt der Anwendung von dafür in Frage kommenden Mitteln soll vorab geplant werden und auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten hinsichtlich Art des operativen Eingriffes bzw. der erforderlichen postoperativen Nachsorge ausgerichtet sein. Falls im Verlauf der Umstellung auf alternative Analgetika auch andere Opioide verwendet werden, müssen stets die Vorteile einer angemessenen postoperativen Analgesie durch derartige Präparate gegen deren potentiell Risiko für eine Atemdepression abgewogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Ultiva und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Ultiva zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen der Behandlung und Entzugssyndrom

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Absetzen der Therapie zur Entstehung eines Entzugssyndroms führen. Symptome, die nach Absetzen von Remifentanyl auftreten, wie Tachykardie, Bluthochdruck und Unruhe wurden nach plötzlicher Beendigung selten berichtet und traten besonders nach längerer Applikation von mehr als 3 Tagen auf. Es gibt Berichte, dass eine erneute Gabe und Ausschleichen der Infusion vorteilhaft war. Die Verwendung von Remifentanyl bei mechanisch beatmeten Intensivpflegepatienten wird nicht empfohlen, wenn die Behandlung länger als 3 Tage dauert.

Muskelrigidität – Verhütung und Behandlung

Bei der empfohlenen Dosierung kann Muskelrigidität auftreten. Wie bei anderen Opioiden korreliert die Inzidenz einer Muskelrigidität mit der Dosis und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Bolusinjektionen sind daher langsam über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden zu geben.

Eine durch Remifentanyl ausgelöste Muskelrigidität muss im Kontext mit dem klinischen Zustand des Patienten mit adäquaten unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Eine während der Narkoseeinleitung auftretende starke Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung eines neuromuskulären Blockers und/oder die zusätzliche Gabe eines Hypnotikums behandelt werden. Eine während der Anwendung von Remifentanyl als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch

Absetzen von Remifentanyl oder durch Verringerung der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remifentanyl-Infusion bildet sich die Muskelrigidität innerhalb von Minuten zurück. Andernfalls kann ein Opioid-Antagonist verabreicht werden. Dies kann jedoch zur Abschwächung oder Aufhebung der analgetischen Wirkung von Remifentanyl führen.

Atemdepression – Verhütung und Behandlung

Wie bei allen stark wirkenden Opioiden geht eine tiefe Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanyl darf daher nur dort angewandt werden, wo adäquate Einrichtungen für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression zur Verfügung stehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion angebracht. Das Auftreten einer Atemdepression ist angemessen zu behandeln. Hierzu gehört eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % oder ein zeitweiliges Absetzen der Infusion. Im Vergleich zu anderen Fentanylanaloga konnte selbst nach längerer Anwendung keine wiederkehrende Atemdepression festgestellt werden. Die postoperative Erholung kann jedoch durch viele Faktoren beeinflusst werden. Daher ist es wichtig, sicherzustellen, dass der Patient bei vollem Bewusstsein ist und spontan atmet, ehe er den Aufwachraum verlässt.

Kardiovaskuläre Effekte

Das Risiko kardiovaskulärer Effekte wie Hypotonie und Bradykardie, die selten zu Asystolen/Herzstillstand (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8) führen können, können durch Verminderung der Ultiva-Infusionsrate, durch die Dosisverringerung anderer gleichzeitig verwendeter Anästhetika oder durch i.v.- Flüssigkeitszufuhr, vasopressorisch aktive Arzneimittel oder Anticholinergika in geeigneter Weise behandelt werden.

Geschwächte, hypovolämische, hypotensive und ältere Patienten können gegenüber kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanyl stärker empfindlich sein.

Versehentliche Anwendung

Nach dem Absetzen von Ultiva kann in den i.v. Infusionsschläuchen oder im Totraum der Kanülen genügend Substanz verbleiben, um beim Durchspülen des Schlauches Opioid-Effekte (z. B. Atemdepression, Apnoe und/oder Muskelrigidität) zu verursachen. Es müssen daher entsprechende Maßnahmen (Verwendung von separaten Infusionsschläuchen, welche nach der Anwendung von Ultiva entfernt werden oder Zufuhr von Ultiva über i.v.-Schnellflusszuleitungen) getroffen werden.

Neugeborene/Säuglinge

Zur Anwendung von Ultiva bei Neugeborenen/Säuglingen unter 1 Jahr sind nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 unter „Neugeborene und Säuglinge (< 1 Jahr)“ und 5.1).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Opioiden kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese. Die Anwendung von Ultiva kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Ultiva enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remifentanyl wird nicht durch Plasmacholinesterase metabolisiert. Interaktionen mit durch diesen Enzymtyp metabolisierten Arzneimitteln sind daher nicht zu erwarten.

Wie andere Opioide verringert Remifentanyl, sowohl mit manuell kontrollierter Infusion oder auch mit TCI, die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalations- und i.v. Anästhetika sowie

Benzodiazepinen, die für die Anästhesie benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Wird die Dosierung von gleichzeitig verabreichten zentral dämpfenden Arzneimitteln nicht verringert, können Nebenwirkungen dieser Arzneimittel vermehrt auftreten.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Die gleichzeitige Gabe von Remifentanyl und serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von MAOI ist Vorsicht geboten. Irreversible MAOI sollten mindestens zwei Wochen vor der Anwendung von Remifentanyl abgesetzt werden.

Wenn Patienten gleichzeitig andere herzdämpfende Präparate, z. B. Betablocker und Kalzium-Antagonisten, einnehmen, können die kardiovaskulären Effekte von Ultiva (Hypotonie und Bradykardie – siehe Abschnitt 4.4 und 4.8) verstärkt werden.

Es ist ratsam, nach dem Erhalt von Ultiva auf alkoholische Getränke zu verzichten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor. Während der Schwangerschaft soll Ultiva nur dann verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remifentanyl in die Muttermilch übergeht. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch übergehen und Remifentanylmetaboliten nach Verabreichung von Remifentanyl an Ratten in deren Milch gefunden wurden, sind stillende Frauen anzuweisen, nach der letzten Verabreichung von Remifentanyl das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen.

Wehentätigkeit und Geburt

Die Sicherheit von Remifentanyl während der Geburt und während eines Kaiserschnitts ist nicht geprüft worden. Es ist bekannt, dass Remifentanyl die Placentaschranke passiert und Fentanylanaloga eine Atemdepression beim Kind hervorrufen können.

Falls Remifentanyl dennoch verabreicht wird, müssen die Patientin und das Neugeborene auf Anzeichen einer übermäßigen Sedierung oder Atemdepression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach einer Narkose mit Ultiva darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen; über die Dauer hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in Verbindung mit Remifentanyl beobachteten Nebenwirkungen sind direkte Folgen der pharmakologischen Aktivität von μ -Opioid-Agonisten. Die unerwünschten Effekte klingen wenige Minuten nach der Reduktion bzw. Beendigung der Gabe von Remifentanyl ab. Die unten angegebenen Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Allergische Reaktionen, inklusive Anaphylaxien wurden bei Patienten, die Remifentanyl in Verbindung mit einem oder mehreren anästhetischen Mitteln erhielten, beobachtet.
	Nicht bekannt:	anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt:	Arzneimittelabhängigkeit, Entzugssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Skelettmuskelrigidität
	Selten:	Sedierung (während der Erholung von der Allgemeinanästhesie)
	Nicht bekannt:	Krämpfe
Herzerkrankungen	Häufig:	Bradykardie
	Selten:	Asystolie/Herzstillstand, üblicherweise mit vorausgehender Bradykardie, wurde bei Patienten, die Remifentanyl in Verbindung mit einem oder mehreren anästhetischen Mitteln erhielten, beobachtet.
	Nicht bekannt:	Atrioventrikularblock, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig:	Hypotonie
	Häufig:	post-operative Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig:	akute Atemdepression, Apnoe, Husten
	Gelegentlich:	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich:	Konstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig:	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig:	post-operatives Frösteln
	Gelegentlich:	post-operative Schmerzen
	Nicht bekannt:	Arzneimittel-Toleranz

Abbruch der Behandlung

Symptome, die nach plötzlicher Beendigung der Behandlung mit Remifentanyl auftreten, einschließlich Tachykardie, Hypertonie und Agitation wurden selten berichtet, insbesondere nach verlängerter Verabreichung von mehr als 3 Tagen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie bei allen stark wirkenden Opioid-Analgetika äußert sich eine Überdosis in einer Verstärkung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Ultiva. Aufgrund der sehr kurzen Wirkungsdauer von Remifentanyl ist das Potential für schädigende, durch eine Überdosis bedingte Effekte auf den sich unmittelbar an die Verabreichung des Präparates anschließenden Zeitraum beschränkt. Die Reaktion auf das Absetzen von Ultiva erfolgt rasch, mit einer Rückkehr zu den Ausgangswerten innerhalb von 10 Minuten.

Im Falle einer Überdosierung bzw. vermuteten Überdosierung sind folgende Maßnahmen zu treffen: Die Anwendung von Ultiva einstellen, Atemwege freihalten, eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit Sauerstoff einleiten und eine ausreichende Herz- und Kreislauffunktion aufrechterhalten. Wenn die Atemdepression mit Muskelrigidität einhergeht, kann ein neuromuskulärer Blocker zur Erleichterung der assistierten oder kontrollierten Beatmung erforderlich sein. Zur Behandlung einer Hypotonie können intravenöse Flüssigkeit und vasopressorische Mittel gegeben sowie unterstützende Maßnahmen getroffen werden.

Die intravenöse Verabreichung eines Opioid-Antagonisten wie Naloxon, kann als spezifisches Antidot zur Behandlung einer schweren Atemdepression oder einer schweren Muskelrigidität angezeigt sein. Es ist nicht zu erwarten, dass die Dauer der Atemdepression nach einer Überdosis von Ultiva die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten überschreitet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika, ATC-Code: N01A H06

Wirkmechanismus

Remifentanylhydrochlorid ist ein selektiver μ -Opioid-Agonist mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Die μ -Opioid-Aktivität von Remifentanyl kann mit Opioid-Antagonisten wie Naloxon antagonisiert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Histaminspiegel-Bestimmungen bei Patienten und gesunden Freiwilligen ergaben keine Erhöhung der Histaminspiegel nach der Verabreichung von Remifentanyl in Bolusdosen bis zu 30 $\mu\text{g/kg}$.

Neugeborene/Säuglinge (< 1 Jahr)

In einer randomisierten (Verhältnis 2:1, Remifentanyl:Halothan), offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie mit 60 Neugeborenen und Säuglingen ≤ 8 Wochen (durchschnittlich 5,5 Wochen) mit einem körperlichen ASA Zustand von I-II, die einer Pyloromyotomie unterzogen wurden, wurden

Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanyl (als Dauerinfusion mit initial 0,4 µg/kg/min und ergänzenden Dosen oder entsprechenden Änderung der Infusionsrate nach Bedarf) mit Halothan (angewendet mit 0,4 % mit ergänzender Steigerung je nach Bedarf) verglichen. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde durch die zusätzliche Anwendung von 70 % Lachgas (N₂O) mit 30 % Sauerstoff erreicht. Die Erholungszeiten waren in der Remifentanyl-Gruppe besser als in der Halothan-Gruppe (nicht signifikant).

Anwendung in totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) – Kinder im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahre

TIVA mit Remifentanyl bei pädiatrischen Operationen wurde in 3 randomisierten, offenen Studien mit Inhalations-Anästhesie verglichen. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Chirurgischer Eingriff	Alter (Jahre), (N)	Studien Bedingungen (Aufrechterhaltung)	Extubation (min) (mean (SD))
Unterleibs-/urologische Operation	0,5 – 16 (120)	TIVA: Propofol (5 – 10 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalations-Anästhesie: Sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) und Remifentanyl (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
HNO-Operation	4 – 11 (50)	TIVA: Propofol (3 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalations-Anästhesie: Desfluran (1,3 MAC) und N ₂ O Mischung	9,4 (2,9) Nicht signifikant
Allgemeine oder HNO Operation	2 – 12 (153)	TIVA: Remifentanyl (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + Propofol (100 – 200 µg/kg/min)	Vergleichbare Extubationszeit (basierend auf begrenzten Daten)
		Inhalations-Anästhesie: Sevofluran (1 – 1,5 MAC) + N ₂ O Mischung	

In der Studie bei Unterleibs-/urologischen Operationen beim Vergleich Remifentanyl/Propofol mit Remifentanyl/Sevofluran trat Hypotension signifikant öfters auf unter Remifentanyl/Sevofluran Anwendung und Bradykardie trat signifikant öfters unter Remifentanyl/Propofol Anwendung auf. In der Studie bei HNO-Operationen beim Vergleich Remifentanyl/Propofol mit Desfluran/Lachgas, wurde eine signifikant höhere Herzfrequenz beobachtet bei Patienten die Desfluran/Lachgas erhielten im Vergleich zu Remifentanyl/Propofol und zu den Ausgangswerten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Elimination

Die effektive Halbwertszeit von Remifentanyl beträgt nach Verabreichung der empfohlenen Dosen etwa 3 – 10 Minuten. Die durchschnittliche Clearance bei jungen gesunden Erwachsenen beträgt 40 ml/kg/min, das zentrale Verteilungsvolumen 100 ml/kg, das Steady State-Verteilungsvolumen 350 ml/kg.

Resorption

Die Blutkonzentrationen von Remifentanyl sind innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches proportional zur verabreichten Dosis. Im Allgemeinen führt jede Steigerung der Remifentanyl i.v.-Infusionsrate um 0,1 µg/kg/min zu einer Blutspiegel-Erhöhung von 2,5 ng/ml. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 70 %.

Biotransformation

Remifentanyl wird mittels unspezifischer Blut- und Gewebsesterasen metabolisiert. Die Metabolisierung

von Remifentanyl führt zur Bildung eines Carbonsäure-Metaboliten, der bei Hunden eine Aktivität von 1 : 4600 verglichen mit Remifentanyl hat. Klinische Studien zeigen, dass lediglich Remifentanyl pharmakologisch aktiv ist. Die Aktivität des Metaboliten hat also keine klinische Relevanz. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Nach ungefähr 7 bis 10 Stunden werden 95 % des primären Metaboliten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion renal ausgeschieden. Remifentanyl ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

Placentagängigkeit und Übertritt in die Muttermilch

Ergebnisse von Studien an Ratten und Kaninchen zur Beobachtung der Placentagängigkeit zeigten, dass die ungeborenen Jungen Remifentanyl und/oder seinen Metaboliten während Wachstum und Entwicklung ausgesetzt waren. Remifentanyl-Metaboliten gehen in die Milch säugender Ratten über. Die Remifentanyl-Konzentration im Blut des Fötus betrug bei einer klinischen Untersuchung am Menschen ungefähr 50 % der Konzentration im Blut der Mutter. Das arteriovenöse Verhältnis von Remifentanyl im Fötus betrug ungefähr 30 %, was vermuten lässt, dass eine Metabolisierung von Remifentanyl beim Neugeborenen stattfindet.

Anästhesie in der Herzchirurgie

Die Clearance von Remifentanyl ist während hypothermischer (28 °C) kardiopulmonaler Bypass Operationen um etwa 20 % reduziert. Eine Abnahme der Körpertemperatur um jeweils 1 °C geht mit einer Erniedrigung der Eliminations-Clearance um je 3 % einher.

Niereninsuffizienz

Die schnelle Erholung von einer auf Remifentanyl basierender Sedierung und Analgesie ist unabhängig von der Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist bei Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Niereninsuffizienz auch nach einer Anwendung von bis zu 3 Tagen auf der Intensivstation nicht signifikant verändert.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten reduziert. Bei Intensivpatienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz könnte bei manchen Patienten die Konzentration des Carbonsäure-Metaboliten das 250-fache der Steady State-Konzentration von Remifentanyl überschreiten. Klinische Daten mit dieser Patientengruppe belegen, dass eine Akkumulation dieses Metaboliten, selbst nach einer Anwendung von Remifentanyl-Infusionen über bis zu 3 Tage, nicht zu klinisch relevanten μ -Opiod Effekten führt. Für eine längere derartige Anwendung (mehr als 3 Tage) von Ultiva gibt es nur unzureichende Daten zur Sicherheit und zum pharmakokinetischen Profil dieses Metaboliten.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass Remifentanyl bei der Dialyse extrahiert wird.

Der Carbonsäure-Metabolit wird durch eine Hämodialyse zu mindestens 30 % eliminiert.

Leberinsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen eine Lebertransplantation bevorsteht, unverändert. Dies gilt auch für Patienten während der anhepatischen Phase einer Lebertransplantation. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können etwas empfindlicher mit einer Atemdepression auf Remifentanyl reagieren. Diese Patienten sollen daher eng überwacht und die Remifentanyldosis entsprechend den Bedürfnissen des Patienten eingestellt werden.

Pädiatrische Patienten

Bei pädiatrischen Patienten waren die durchschnittliche Clearance und das "Steady State"-Verteilungsvolumen bei den jüngeren Kindern erhöht, bei den 17-jährigen Jugendlichen mit denen von jungen Erwachsenen bereits vergleichbar. Die Halbwertszeit von Remifentanyl bei Neugeborenen zeigt keine signifikanten Unterschiede zu jungen, gesunden Erwachsenen, somit ist damit zu rechnen, dass Änderungen der Infusionsraten bei Neugeborenen zu ähnlichen und raschen Änderungen des analgetischen Effektes führen sollten, wie bei jungen, gesunden Erwachsenen. Die Pharmakokinetik des Carbonsäure-Metaboliten bei pädiatrischen Patienten von 2 bis 17 Jahren ist vergleichbar mit

Erwachsenen, wenn man die Unterschiede im Körpergewicht berücksichtigt.

Ältere Patienten

Die Clearance von Remifentanyl ist bei älteren Patienten (über 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten geringfügig herabgesetzt. Die pharmakodynamische Aktivität von Remifentanyl nimmt mit steigendem Alter zu. Bei älteren Patienten ist die effektive Konzentration (EC_{50}) an Remifentanyl zur Erzeugung von Delta-Wellen im EEG um 50 % niedriger als bei jüngeren Patienten; deshalb soll die Initialdosis von Remifentanyl bei älteren Patienten um 50 % herabgesetzt und dann vorsichtig titriert werden, um jeden Patienten individuell einzustellen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie einige andere Fentanylanaloga, bewirkte auch Remifentanyl eine Verlängerung des Aktionspotentials in isolierten Purkinje'schen Fasern des Hundes. Bei 0,1 mikromolaren Konzentrationen (38 ng/ml) wurden keine Effekte festgestellt. Derartige Effekte zeigten sich bei einer Konzentration von 1 Mikromol (377 ng/ml) und wurden bei mikromolaren Konzentrationen von 10 (3770 ng/ml) statistisch signifikant. Diese Konzentrationen sind $12 \times$ bzw. $119 \times$ höher als die höchsten wahrscheinlichen systemisch frei verfügbaren Konzentrationen (oder $3 \times$ bzw. $36 \times$ höher als die höchsten wahrscheinlichen Blutspiegel), nach Anwendung der maximalen therapeutischen Dosierungen von Remifentanyl.

a) Akute Toxizität

Bei der Verabreichung von einzelnen, hohen, intravenösen Bolus-Dosen von Remifentanyl traten die erwarteten Anzeichen einer μ -Opioidintoxikation bei nichtventilierten Mäusen, Ratten und Hunden auf. Die in dieser Versuchsreihe empfindlichste Tierart, die männliche Ratte, überlebte eine Dosis von 5 mg/kg. Hypoxie-bedingte Mikroblutungen im Gehirn wurden bei Hunden beobachtet, diese Schädigungen verschwanden allerdings innerhalb von 14 Tagen nach Ende der Behandlung.

b) Chronische Toxizität

In verschiedenen Studien wurde nicht ventilierten Ratten und Hunden Remifentanyl als Bolus verabreicht. In allen Dosisgruppen traten Atemdepression auf und wie in den Studien zur akuten Toxizität wurden bei den Hunden reversible cerebrale Mikroblutungen beobachtet. Anschließende Untersuchungen zeigten, dass die Mikroblutungen durch Sauerstoffmangel verursacht und nicht auf Remifentanyl zurückzuführen waren. In weiteren Infusionsstudien mit nicht ventilierten Ratten und Hunden wurden keine Mikroblutungen im Gehirn festgestellt, da dabei Dosierungen verabreicht wurden, welche keine schwerwiegende Atemdepression bewirkten.

Aus den Ergebnissen der präklinischen Studien lässt sich ableiten, dass Atemdepression und deren Folgeerscheinungen die wahrscheinlichsten Ursachen schwerwiegender Nebenwirkungen beim Menschen sind.

Bei Hunden führte die intrathekale Verabreichung der Glycin-Formulierung allein (d. h. ohne Remifentanyl) zu Agitiertheit, Schmerzen, Dysfunktion der Hinterbeine und Koordinationsstörungen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte auf den Hilfsstoff Glycin zurückzuführen sind. Aufgrund der besseren Puffereigenschaften von Blut und der schnelleren Verdünnung sowie der geringen Glycin-Konzentration in der Ultiva-Formulierung haben diese Beobachtungen keine klinische Bedeutung für die intravenöse Verabreichung von Ultiva.

c) Reproduktionstoxizität

Nach der täglichen intravenösen Verabreichung von Remifentanyl über einen Zeitraum von mindestens 70 Tagen, konnte eine verminderte Fertilität bei der männlichen Ratte beobachtet werden. Eine no-effect-Dosis wurde nicht ermittelt. Bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität nicht beeinträchtigt. Bei Studien mit Ratten bzw. Kaninchen zeigten sich keine teratogenen Effekte. Die intravenöse Verabreichung von Remifentanyl bei Ratten während der späten Phase der Gestation und der Säugeperiode hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Überlebensrate, den Entwicklungsprozess oder das Fortpflanzungsvermögen der F_1 -Generation.

d) Genotoxizität

Remifentanyl zeigte außer im in vitro Maus Lymphoma tk Test mit metabolischer Aktivierung, der positiv verlief, bei sämtlichen in vitro- und in vivo-Genotoxizitätsstudien keine klinisch relevante Genotoxizität. In allen weiteren in vitro- und in vivo-Genotoxizitätsstudien wurde das Ergebnis des Maus Lymphoma Tests nicht bestätigt, daher ist anzunehmen, dass mit der Anwendung von Remifentanyl für den Menschen keine genotoxische Gefährdung verbunden ist.

e) Kanzerogenität

Langzeit-Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Natriumhydroxid (wird bei Bedarf zum Einstellen des pH-Wertes verwendet).

6.2 Inkompatibilitäten

Ultiva soll nur mit den empfohlenen Infusionslösungen rekonstituiert und verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Ultiva soll weder mit Ringer-Lactat-Lösung noch mit Ringer-Lactat- und 5%iger Glucose-Lösung zur Injektion rekonstituiert, verdünnt oder gemischt werden.

Ultiva soll nicht mit Propofol im gleichen Infusionsbeutel vor der Verabreichung gemischt werden.

Ultiva soll nicht über den gleichen intravenösen Infusionsschlauch mit Blut/Serum/Plasma verabreicht werden, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten zur Hydrolyse von Remifentanyl zu seinem inaktiven Metaboliten führen können.

Ultiva soll vor der Anwendung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Ultiva 1 mg Pulver: 18 Monate

Ultiva 2 mg Pulver: 2 Jahre

Ultiva 5 mg Pulver: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) belegt.

Vom mikrobiellen Blickpunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Falls das Produkt nicht sofort verwendet wird, so liegen die Lagerungszeit sowie die Lagerungsbedingungen der rekonstituierten Lösung in der Verantwortung des Verwenders.

In diesem Fall sollte das Produkt nicht mehr als 24 Stunden bei 2 – 8 °C gelagert werden, außer die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen

Verdünnte Lösung:

Alle verdünnten Lösungen einer Ultiva Injektions-/Infusionslösung sollten sofort verwendet werden.

Verdünnungen, die nicht sofort verwendet werden, sollen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Für Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ultiva ist für die i.v.-Verabreichung in Durchstechflaschen aus Glas (klares, Typ I Glas, laut Ph. Eur.) mit einem Brombutyl-Gummistopfen mit Aluminiumsiegel wie folgt erhältlich:

1 mg lyophilisiertes Pulver: Packungen mit 5 Durchstechflaschen zu 3 ml.

2 mg lyophilisiertes Pulver: Packungen mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml.

5 mg lyophilisiertes Pulver: Packungen mit 5 Durchstechflaschen zu 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ultiva zur intravenösen Anwendung sollte bereitet werden, indem 1, 2 oder 5 ml eines geeigneten Lösungsmittels in die Durchstechflasche eingebracht werden um eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml Remifentanyl zu erhalten. Die rekonstituierte Lösung ist klar, farblos und nahezu frei von sichtbaren Partikeln.

Nach der Rekonstitution soll – soweit das Behältnis es erlaubt – die Lösung optisch überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine klare, farblose, schwebstofffreie Lösung vorliegt, sowie, dass das Behältnis nicht beschädigt ist. Jede Lösung, die derartige Mängel zeigt, muss entsorgt werden. Die rekonstituierte Lösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vor der Anwendung muss Ultiva bei manuell kontrollierter Infusion auf eine Konzentration von 20 bis 250 µg/ml verdünnt werden (die empfohlene Verdünnung für die Anwendung bei Erwachsenen ist 50 µg/ml und für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr werden 20-25 µg/ml empfohlen).

Ultiva soll mit TCI nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden (die empfohlene Verdünnung bei TCI ist 20 bis 50 µg/ml).

Der Verdünnungsgrad ist prinzipiell abhängig von der Kapazität des Infusionssystems und des erforderlichen Ausmaßes an Analgesie für den Patienten.

Für die Verdünnung soll eine der folgenden i.v.-Lösungen verwendet werden:

Wasser für Injektionszwecke

5%ige Glucose-Injektionslösung

5%ige Glucose- und 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung

0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung

0,45%ige Natriumchlorid-Injektionslösung

Nach der Rekonstitution soll die Lösung optisch überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine klare, farblose, nahezu schwebstofffreie Lösung vorliegt, sowie dass das Behältnis nicht beschädigt ist. Jede Lösung, bei der solche Mängel beobachtet werden, ist zu verwerfen.

Ultiva hat sich bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter als kompatibel mit folgenden intravenösen Flüssigkeiten erwiesen:

Ringer-Lactat-Injektionslösung

Ringer-Lactat- und 5%ige Glucose-Injektionslösung

Ultiva hat sich ebenfalls bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter als kompatibel mit Propofol erwiesen.

Die Tabellen 6-11 geben Richtlinien für Infusionsraten von Ultiva mit manuell kontrollierter Infusion wieder:

Tabelle 6. Ultiva – Infusionsraten (ml/kg/h)

Arzneimittel- Freisetzungsrate (µg/kg/min)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Infusionslösungen der folgenden Wirkstoffkonzentrationen			
	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	Nicht empfohlen
0,025	0,075	0,06	0,03	Nicht empfohlen
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

Tabelle 7. Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung mit 20 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (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

Tabelle 8. Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung mit 25 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (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

Tabelle 9. Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung mit 50 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (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

Tabelle 10. Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung mit 250 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (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

Tabelle 11 liefert die äquivalenten Remifentanyl Blutkonzentrationen bei Verwendung von TCI für verschiedene manuell kontrollierte Infusionsraten bei Steady State.

Tabelle 11. Remifentanyl Blutkonzentrationen (Nanogramm/ml) berechnet nach dem Minto (1997) Pharmakokinetik-Modell für einen männliche Patienten, 70 kg, 170 cm und 40 Jahre alt für verschiedene manuell-kontrollierte -Infusionsraten (µg/kg/min) bei Steady State

Ultiva Infusionsrate (µg/kg/min)	Remifentanyl Blutkonzentration (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. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ultiva 1 mg: Z.Nr.: 1-21677

Ultiva 2 mg: Z.Nr.: 1-21678

Ultiva 5 mg: Z.Nr.: 1-21679

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 13. November 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 17. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

| Juni 2024~~November 2023~~

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

SG, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.