

## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

**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**

Wirkstoff: Remifentanyl

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Ultiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ultiva verabreicht wird?
3. Wie ist Ultiva anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ultiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Ultiva und wofür wird es angewendet?**

Ultiva enthält den Wirkstoff Remifentanyl. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Opioide bezeichnet werden und zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden. Ultiva unterscheidet sich von anderen Arzneimitteln dieser Gruppe durch seinen sehr raschen Wirkungseintritt und seine sehr kurze Wirkdauer.

Ultiva wird angewendet:

- zur Ausschaltung Ihres Schmerzempfindens vor und während einer Operation.
- zur Ausschaltung Ihres Schmerzempfindens, wenn Sie auf einer Intensivstation künstlich beatmet werden (bei Patienten ab 18 Jahren).

**2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ultiva verabreicht wird?**

**Ultiva darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Remifentanyl oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie allergisch gegen Fentanyl-ähnliche Substanzen sind (schmerzlindernde Medikamente, die Fentanyl ähnlich sind und die mit der Medikamentenklasse der Opioide verwandt sind).
- als Injektion in den Rückenmarkskanal
- als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung einer Narkose

→ Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas von dem oben genannten auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder mit Ihrem Apotheker bevor Ultiva angewendet wird.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ultiva ist erforderlich**

- wenn Sie allergisch gegen irgendein anderes Opioid Medikament sind, wie Morphin oder Codein.

- wenn Sie an einer eingeschränkten Lungenfunktion leiden (in diesem Fall treten bei Ihnen möglicherweise leichter Atemprobleme auf)
- wenn Sie älter als 65 Jahre alt sind, geschwächt sind oder verringertes Blutvolumen und/oder niedrigen Blutdruck haben (in diesem Fall treten bei Ihnen möglicherweise leichter Beeinträchtigungen des Herzens auf)

→ Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas von dem oben genannten auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ultiva angewendet wird.

Die Anwendung von Ultiva kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Ihnen Ultiva verabreicht wird, wenn

- Sie selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Dieses Arzneimittel enthält Remifentanyl, das zu den Opioiden gehört. Die wiederholte Anwendung von Opioiden gegen Schmerzen kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran). Sie kann auch zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von Ultiva abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt.

Bei plötzlicher Beendigung der Behandlung mit diesem Arzneimittel, insbesondere nach mehr als dreitägiger Behandlung, wurden gelegentlich Entzugssymptome berichtet, darunter schneller Herzschlag, hoher Blutdruck und Unruhe (siehe auch Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, wird Ihr Arzt möglicherweise die Behandlung mit dem Arzneimittel erneut beginnen und dann die Dosis schrittweise verringern.

#### **Bei Anwendung von Ultiva mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beginnen, neue einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, insbesondere, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel für Ihr Herz oder Ihren Blutdruck (z.B. Betablocker oder Kalzium-Kanal-Blocker).
- Arzneimittel für die Behandlung von Depression wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI). Es wird empfohlen, diese Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Ultiva anzuwenden, da sie das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, eine potenziell lebensbedrohlichen Krankheit, erhöhen können.

Die gleichzeitige Anwendung von Ultiva und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko für Schläfrigkeit, Atembeschwerden (Atemdepression), Koma und kann lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Arzneimitteln gegen Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angststörungen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für eine Opioid-Überdosierung und Atemdepression und kann lebensbedrohlich sein.

Wenn Ihr Arzt jedoch Ultiva zusammen mit sedierenden Arzneimitteln verschreibt, sollten die Dosis und die Dauer der begleitenden Behandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle sedierenden Arzneimittel, die Sie einnehmen und halten Sie sich genau an die Dosierungsempfehlung Ihres Arztes. Es könnte hilfreich sein, Freunde oder

Verwandte darüber zu informieren, bei Ihnen auf die oben genannten Anzeichen und Symptome zu achten. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn solche Symptome bei Ihnen auftreten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vorhaben schwanger zu werden oder stillen.

Sollte sich eine Behandlung in der Schwangerschaft als notwendig erweisen, so sind der Nutzen für Sie und die möglichen Risiken für Ihr Kind vom Arzt sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Wenn Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht sind, wenn Sie Wehen haben oder kurz vor der Geburt stehen, kann es Auswirkungen auf die Atmung Ihres Babys haben. Sie und Ihr Baby werden auf Anzeichen für übermäßige Schläfrigkeit und Atembeschwerden überwacht werden.

Nach Erhalt dieses Arzneimittels sollten Sie innerhalb von 24 Stunden nicht stillen. Sollten Sie in dieser Zeit Muttermilch bilden, werfen Sie sie weg und geben Sie sie nicht Ihrem Kind.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**



Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Wenn Sie nur für einen Tag im Krankenhaus bleiben, wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, wie lange Sie warten müssen, bevor Sie das Krankenhaus verlassen oder ein Fahrzeug steuern können. Es kann gefährlich sein, zu früh nach einer Operation Fahrzeug zu steuern.

Nachdem Sie Ultiva verabreicht bekommen haben, sollten Sie keinen Alkohol trinken, bis die Wirkung vollständig nachgelassen hat.

### **Ultiva enthält natrium**

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

### **3. Wie ist Ultiva anzuwenden?**

Von Ihnen wird auf keinen Fall erwartet, dass Sie sich dieses Arzneimittel selbst verabreichen. Es wird Ihnen immer von einer Person verabreicht, die dafür qualifiziert ist.

Ultiva kann verabreicht werden:

- als Einzel-Injektion in die Vene
- als kontinuierliche Infusion in die Vene. Das ist dann der Fall, wenn das Arzneimittel langsam über einen längeren Zeitraum verabreicht wird.

Die Art der Verabreichung und die Dosierung des Arzneimittels ist abhängig von:

- Ihrer Operation oder Ihrer Behandlung auf der Intensivstation
- der Stärke Ihrer Schmerzen.

Die Dosierung ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenproblemen ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

### **Nach Ihrer Operation**

→ Informieren Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal, wenn Sie Schmerzen haben. Sie können Ihnen andere Schmerzmittel geben, wenn Sie nach Ihrer Operation Schmerzen haben.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Allergische Reaktionen (inklusive Anaphylaxie):** Diese sind selten (betrifft bis zu 1 von 1.000 Behandelten) bei Personen, bei denen Ultiva angewendet wird. Die Symptome umfassen:

- erheblicher und juckender Hautausschlag (Nesselausschlag)
- Schwellung des Gesichts oder des Mundes (Angioödem), kann das Atmen erschweren
- Kollaps

→ Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10):

- Muskelsteifheit (Muskel-Rigidität)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Übelkeit oder Erbrechen

**Häufige Nebenwirkungen** (betrifft bis zu 1 Behandelten von 10):

- langsamer Herzschlag (Bradykardie)
- flache Atmung (Atemdepression)
- vorübergehender Atemstillstand (Apnoe)
- Juckreiz
- Husten

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (betrifft bis zu 1 Behandelten von 100):

- Sauerstoffmangel (Hypoxie)
- Verstopfung

**Seltene Nebenwirkungen** (betrifft bis zu 1 Behandelten von 1.000):

- Langsamer Herzschlag (Bradykardie) mit nachfolgendem Herzstillstand (Asystolie/ kardialer Block) bei Patienten, die Ultiva zusammen mit einem oder mehreren Narkosemitteln erhalten

**Weitere Nebenwirkungen** (weitere Nebenwirkungen sind bei einer sehr geringen Anzahl von Behandelten aufgetreten, deren exakte Häufigkeit ist nicht bekannt):

- Körperliches Bedürfnis nach Ultiva (Arzneimittelabhängigkeit) oder die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung mit der Zeit, um denselben Effekt zu erzielen (Arzneimitteltoleranz)
- Anfälle (Krampfanfälle)
- Eine Art des unregelmäßigen Herzschlages (AV-Block)
- Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)
- Entzugssyndrom (kann sich durch Auftreten folgender Nebenwirkungen äußern: beschleunigter Herzschlag, hoher Blutdruck, Gefühl der Unruhe oder Aufgeregtheit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen)

**Nebenwirkungen, die nach einer Operation auftreten können**

**Häufige Nebenwirkungen**

- Frösteln
- Bluthochdruck (Hypertonie)

**Gelegentliche Nebenwirkungen**

- Schmerzen

**Seltene Nebenwirkungen**

- Gefühl von großer Ruhe oder Schläfrigkeit

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies

gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN, ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Ultiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis:“ bzw. „Verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Nach der Zubereitung von Ultiva sollte es sofort verwendet werden. Nicht verwendete Lösung darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden das nicht mehr benötigte Arzneimittel entsorgen. Das trägt zum Schutz der Umwelt bei.

Bewahren Sie Ultiva im Originalkarton mit dieser Packungsbeilage auf.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Ultiva enthält

- Der Wirkstoff ist Remifentanyl-Hydrochlorid
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycin, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (wird bei Bedarf zum Einstellen des pH-Wertes verwendet).
- Nach Zubereitung laut Anweisung enthält jeder Milliliter 1 mg Remifentanyl.

### Wie Ultiva aussieht und Inhalt der Packung

Ultiva ist in den folgenden Stärken erhältlich:

- 1 mg Ultiva ist ein steriles, nicht pyrogenes, Konservierungsmittel-freies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, in 3 ml Durchstechflaschen aus Glas.
- 2 mg Ultiva ist ein steriles, nicht pyrogenes, Konservierungsmittel-freies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, in 5 ml Durchstechflaschen aus Glas.
- 5 mg Ultiva ist ein steriles, nicht pyrogenes, Konservierungsmittel-freies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, in 10 ml Durchstechflaschen aus Glas.

Das Pulver wird mit einer geeigneten Flüssigkeit gemischt, bevor es injiziert wird (für nähere Informationen siehe „Information für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal“). Nach dem Herstellen der Lösung ist Ultiva klar und farblos.

Jede Stärke von Ultiva wird in Packungen mit 5 Durchstechflaschen geliefert.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer  
Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,

Dublin 24,  
Irland  
Tel: +43 (0) 1928 4015

Hersteller  
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., San Polo di Torrile, Parma, Italien  
oder  
Aspen Pharma Ireland Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

Zulassungsnummern:

Ultiva 1 mg: Z.Nr.: 1-21677  
Ultiva 2 mg: Z.Nr.: 1-21678  
Ultiva 5 mg: Z.Nr.: 1-21679

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des EWR unter folgendem Namen zugelassen:

Ultiva: Österreich, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, Niederlande, Portugal, Spanien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2022.**

-----  
Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Für detaillierte Informationen ziehen Sie bitte die Fachinformation von Ultiva heran.**

### **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 (zusätzliche Informationen siehe unter „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ und Abschnitt 6.6 der Fachinformation mit Tabellen mit Beispielen zu Infusionsraten pro Körpergewicht zur Hilfe, um Ultiva für die anästhetischen Bedürfnisse der Patienten zu titrieren).

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Ultiva ist nur zur i.v. Verabreichung bestimmt und darf nicht als epidurale oder intrathekale Injektion gegeben werden (siehe „Gegenanzeigen“).

### **Verdünnung**

Ultiva kann nach Rekonstitution weiter verdünnt werden. Für weitere Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verwendung siehe „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

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

Bei TCI wird eine Verdünnung von 20 bis 50 Mikrogramm/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 (Mikrogramm/kg)	Kontinuierliche Remifentanil-Infusion		
		Anfangsrate (Mikrogramm/kg/min)	Bereich (Mikrogramm/kg/min)	
Narkoseeinleitung	1 (über mindestens 30 sec.)	0,5 - 1	----	
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lachgas [N<sub>2</sub>O] (66%)</li> <li>• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)</li> <li>• Propofol (Anfangsdosis 100 Mikrogramm/kg/min)</li> </ul>	0,4	0,1 - 2	
		0,5 – 1	0,25	0,05 - 2
		0,5 – 1	0,25	0,05 - 2
		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 hämodynamischen 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 Mikrogramm/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion (1 Mikrogramm/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  $\mu$ -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 Schmerzfreiheit bei spontan atmenden narkotisierten Patienten beträgt 0,04 Mikrogramm/kg/min mit einer Dosistitration bis zur Wirkung. Dosierungen zwischen 0,025 und 0,1 Mikrogramm/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**

Remifentanil verringert die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanil 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 Mikrogramm/kg/min erfolgen. Danach kann alle 5 Minuten eine Erhöhung oder Reduktion der Dosierung in Schritten zu maximal 0,025 Mikrogramm/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 Opioide 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-Remifentanil-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 Nanogramm/ml notwendig werden.

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

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

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 Remifentanil-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 (Mikrogramm/kg)	Kontinuierliche Infusion (Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangsrate	Aufrechterhaltungsraten
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Halothan (Anfangsdosis 0,3 MAC)</li> <li>• Sevofluran (Anfangsdosis 0,3 MAC)</li> <li>• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)</li> </ul>	1	0,25	0,05 – 1,3
	1	0,25	0,05 – 0,9
	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 (N<sub>2</sub>O, 70%) und Ultiva sollen zur Aufrechterhaltung der Anästhesie grundsätzlich Dosierungen zwischen 0,4 und 3 Mikrogramm/kg/min angewendet werden. Obwohl dazu keine spezifischen Studien durchgeführt wurden, scheint bei Erwachsenen eine initiale Dosierung von 0,4 Mikrogramm/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 hämodynamischen 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

##### 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 der Fachinformation).

Das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen (< 1 Jahr) ist –

nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – mit dem von Erwachsenen vergleichbar (siehe 5.2 der Fachinformation). 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 der Fachinformation). 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 Mikrogramm/kg	Kontinuierliche Remifentanyl-Infusion	
		Anfangsrate (Mikrogramm/kg/min)	Infusionsrate (Mikrogramm/kg/min)
Intubation	Wird nicht empfohlen	1	-----
Aufrechterhaltung der Narkose	0,5 – 1	1	0,003 – 4
• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)			
• Propofol (Anfangsdosis 50 µg/kg/min)			
Weiterführung der postoperativen Analgesie vor der Extubation	0,5 – 1	1	0,01 – 4,3
	wird nicht empfohlen	1	0 – 1

#### Einleitung der Narkose:

Nachdem Hypnotika zur Ausschaltung des Bewusstseins verabreicht wurden, soll Ultiva mit initialen Infusionsraten von 1 Mikrogramm/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 Mikrogramm/kg verabreicht werden. Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für hypothermische kardiopulmonale Bypass-Operationen (siehe Abschnitt 5.2. der Fachinformation „Pharmakokinetische Eigenschaften – Absatz 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 hämodynamischen 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 der Fachinformation). 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 hämodynamischen 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 der Fachinformation, 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)

Die Daten sind unzureichend, um eine Dosierungsempfehlung zur Anwendung während einer Herzoperation zu machen.

### **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 der Fachinformation). 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 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) bis 0,15 Mikrogramm/kg/min (9 Mikrogramm/kg/h) empfohlen. Eine Titration der Infusionsraten soll in Schritten zu 0,025 Mikrogramm/kg/min (1,5 Mikrogramm/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 Mikrogramm/kg/min (12 Mikrogramm/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 Mikrogramm/kg/min (1,5 Mikrogramm/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**

<b>Dauerinfusion</b> <b>Mikrogramm/kg/min (Mikrogramm/kg/h)</b>	
<b>Initialdosierung</b>	<b>Dosisbereich</b>
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:**

<b>Sedativum</b>	<b>Bolus (mg/kg)</b>	<b>Infusionsrate (mg/kg/h)</b>
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 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/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 Mikrogramm/kg/min (15 Mikrogramm /kg/h) und maximale Infusionsraten von 0,74 Mikrogramm/kg/min (45 Mikrogramm/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. 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  $\mu$ -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 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/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 nierentransplantierter Patienten ist keine Anpassung der empfohlenen Dosierungen erforderlich. Allerdings kommt es bei diesen Patienten zu einer verzögerten Clearance des Carboxylsäuremetaboliten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

### **Spezielle Patientengruppen**

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie: Die Anfangsdosis Remifentanil für Patienten über 65 Jahren soll die Hälfte der empfohlenen Erwachsenendosis 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 Remifentanil 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/m<sup>2</sup> und bei Männern mit einem BMI größer als 40 kg/m<sup>2</sup> leicht unterschätzt werden. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, soll die Remifentanil 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 Remifentanil mit einer Atemdepression reagieren (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Diese Patienten sind daher engmaschig zu überwachen und die Remifentanildosis 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 ng/ml verwendet werden und anschließend bis zum Ansprechen titriert werden.

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

#### ***Gegenanzeigen***

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

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

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

#### ***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 der Fachinformation).

#### **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. 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 gleichzeitige 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 *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*).

#### **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 Ultiva 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 Remifentanil oder durch Verringerung der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remifentanil-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 Remifentanil führen.

### **Atemdepression - Verhütung und Behandlung**

Wie bei allen stark wirkenden Opioiden geht eine tiefe Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanil 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 Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4.5 der Fachinformation) führen können, können durch Verminderung der Ultiva-Infusionsrate, durch die Dosisverringerng 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 Remifentanil stärker empfindlich sein.

### **Vershentliche 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 der Fachinformation).

### **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.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

Remifentanil 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 „Dosierung und Art und der Anwendung“). 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 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinen (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 der Gebrauchsinformation und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) verstärkt werden.

### ***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 Remifentanylmethylmetaboliten 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 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

### **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.

### ***Inkompatibilitäten***

Ultiva soll nur mit den empfohlenen Infusionslösungen rekonstituiert und verdünnt werden (siehe „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

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.

### ***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.

### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***

Ultiva zur intravenösen Anwendung sollte bereit 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 Mikrogramm/ml verdünnt werden (die empfohlene Verdünnung für die Anwendung bei Erwachsenen ist 50 Mikrogramm/ml und für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr werden 20-25 Mikrogramm/ml empfohlen).

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