GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Ultiva 1 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Ultiva 2 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Ultiva 5 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Remifentanil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, 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 wird Ultiva verabreicht?
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 einen Wirkstoff mit der Bezeichnung Remifentanil. Ultiva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Opiode bezeichnet werden, und die als Schmerzmittel angewendet werden. Ultiva unterscheidet sich von anderen Arzneimitteln in dieser Gruppe durch seinen sehr raschen Wirkungseintritt und seine sehr kurze Wirkdauer.

Ultiva wird angewendet:
- damit Sie vor und während einer Operation keine Schmerzen haben,
- damit Sie keine Schmerzen haben, 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 Remifentanil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen Fentanylanaloga (Schmerzmittel, die dem Wirkstoff Fentanyl ähnlich sind und zur Klasse der Opioide gehören) sind;
- als Injektion in den Rückenmarkskanal;
- als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung einer Narkose.

➔ Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker, bevor Ihnen Ultiva verabreicht wird.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ultiva ist erforderlich,
- wenn Sie allergisch gegen andere Opioide wie Morphin oder Codein sind;
- wenn Sie an einer eingeschränkten Lungenfunktion leiden (d.h. bei Ihnen treten möglicherweise leichter Atemprobleme auf);
- wenn Sie älter als 65 Jahre oder geschwächt sind oder ein erniedrigtes Blutvolumen und/oder niedrigen Blutdruck haben (d.h. Sie sind empfindlicher für Herz- oder Kreislaufstörungen).

➔ Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Ultiva verabreicht wird.

Anwendung von Ultiva zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich eingenommen / angewendet haben oder beginnen, neue Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden:
- Arzneimittel für Ihr Herz oder Ihren Blutdruck, wie Betablocker oder Calcium-Kanalblocker.

Die gleichzeitige Anwendung von Ultiva und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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.

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
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen.

Wenn Sie schwanger sind und das Arzneimittel erhalten sollen, wird Ihr Arzt den Nutzen für Sie gegen das Risiko für Ihr Baby abwägen.

Sie sollten das Stillen für 24 Stunden unterbrechen, nachdem Ihnen das Arzneimittel verabreicht wurde. Wenn Sie während dieser Zeit Milchfluss haben, geben Sie die Milch nicht Ihrem Baby, sondern verwerfen Sie die Milch.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie nur für den Tag der Operation im Krankenhaus bleiben, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wie lange Sie warten müssen, bevor Sie das Krankenhaus verlassen oder ein Fahrzeug führen dürfen. Es kann gefährlich sein, sich zu früh nach einer Operation an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen.

Nachdem Sie Ultiva erhalten haben, dürfen Sie bis zur vollständigen Erholung keinen Alkohol trinken.

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

3. Wie wird Ultiva verabreicht?

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

Ultiva wird verabreicht:
- als einzelne Injektion in eine Vene
- als kontinuierliche Infusion in eine Vene. In diesem Fall wird Ihnen das Arzneimittel langsam über einen längeren Zeitraum verabreicht.

Wie Ihnen das Arzneimittel verabreicht wird und welche Dosierung Sie erhalten, ist abhängig von:
- der Operation oder der Behandlung auf der Intensivstation, die Sie erhalten werden
- wieviel Schmerzen Sie dabei haben werden.

Die Dosierung variiert von Patient zu Patient. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nach Ihrer Operation

➔ Sagen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie Schmerzen haben. Wenn Sie noch Schmerzen nach dem Eingriff haben, können Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen andere Schmerzmittel geben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen: Diese treten selten (bei bis zu 1 von 1.000 Personen) bei Patienten auf, die Ultiva erhalten. Anzeichen sind:
- erhabener und juckender Hautausschlag *(Nesselsucht)*
- Schwellung des Gesichts oder Mundes (*Angioödem*), was Atembeschwerden verursachen kann
- Kreislaufkollaps.

➔ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, kontaktieren Sie bitte umgehend einen Arzt.**

Sehr häufige Nebenwirkungen
Diese können bei **mehr als 1 von 10 Personen** auftreten:
- Muskelsteifheit *(Rigidität der Skelettmuskulatur)*
- niedriger Blutdruck *(Hypotonie)*
- Übelkeit, Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen
Diese können bei **bis zu 1 von 10 Personen** auftreten:
- langsamer Herzschlag *(Bradykardie)*
- Flachatmigkeit *(Atemdepression)*
- vorübergehender Atemstillstand
- Juckreiz

Gelegentliche Nebenwirkungen
Diese können bei **bis zu 1 von 100 Personen** auftreten:
- Sauerstoffmangel *(Hypoxie)*
- Verstopfung

Seltene Nebenwirkungen
Diese können bei **bis zu 1 von 1.000 Personen** auftreten:

- langsamer Herzschlag *(Bradykardie)* mit nachfolgendem Herzstillstand (*Asystolie*) bei Patienten, die Ultiva zusammen mit einem oder mehreren Narkosemitteln erhalten

Andere Nebenwirkungen
Andere Nebenwirkungen traten bei sehr wenigen Personen auf, die genaue Häufigkeit ist aber nicht bekannt:

- Abhängigkeit von Ultiva oder der Bedarf, über die Zeit die Dosis zu erhöhen, um die gleiche Wirkung zu erzielen *(Toleranzentwicklung)*
- epileptische Krampfanfälle
- eine Form der Herzrhythmusstörung *(atrioventrikulärer Block)*

Nebenwirkungen, die nach der Operation auftreten können
Häufige Nebenwirkungen
- Frösteln
- hoher Blutdruck *(Hypertonie)*

Gelegentliche Nebenwirkungen
- Schmerzen

Seltene Nebenwirkungen
- Schläfrigkeit

Andere Nebenwirkungen, die insbesondere nach plötzlicher Beendigung von Ultiva nach längerer Verabreichung von mehr als drei Tagen auftraten
- schnellerer Herzschlag *(Tachykardie)*
- hoher Blutdruck *(Hypertonie)*
- Ruhelosigkeit *(Agitiertheit)*

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. 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.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Behältnis nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Nach Zubereitung sollte Ultiva unverzüglich verwendet werden. Nicht verwendete Lösung darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden nicht benötigtes Arzneimittel entsorgen. Dies trägt zum Schutz der Umwelt bei.

Bewahren Sie Ultiva in der Originalverpackung zusammen mit dieser Packungsbeilage auf.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ultiva enthält

- Der Wirkstoff ist: Remifentanilhydrochlorid
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycin, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Natriumhydroxid (bei Bedarf zur pH-Einstellung)
- Nach der Auflösung des Pulvers wie vorgeschrieben enthält die Lösung 1 mg Remifentanil pro ml.

Wie Ultiva aussieht und Inhalt der Packung

Ultiva ist in den folgenden Stärken erhältlich:
- Ultiva 1 mg ist ein steriles, pyrogen- und konservierungsmittelfreies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in 3-ml-Durchstechflaschen.
- Ultiva 2 mg ist ein steriles, pyrogen- und konservierungsmittelfreies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in 5-ml-Durchstechflaschen.
- Ultiva 5 mg ist ein steriles, pyrogen- und konservierungsmittelfreies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in 10-ml-Durchstechflaschen.

Das Pulver wird vor der Verabreichung mit einem geeigneten Lösungsmittel gemischt (siehe unter „Informationen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal“). Die fertige Lösung ist klar und farblos. Jede Stärke von Ultiva ist in Packungen mit 5 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
City West Business Campus
Dublin 24
Irland
Tel: + 49 3056 796 862

Mitvertrieb:
Aspen Germany GmbH
Montgelasstraße 14
81679 München
Deutschland

Hersteller:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italien

Aspen Pharma Ireland Limited
One George's Quay Plaza
Dublin 2
Irland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter der folgenden Bezeichnung zugelassen:

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2018.

--
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Für detaillierte Informationen beachten Sie bitte auch die Fachinformation von Ultiva.

Dosierung und Art der Anwendung

Ultiva darf nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- 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 der kardiopulmonalen Reanimation – beherrschen. Ihre Fähigkeiten müssen das Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie die Beatmung umfassen.

Ultiva muss bei kontinuierlicher Infusion mit einem kalibrierten Infusionssystem durch einen schnell fließenden intravenösen Infusionsschlauch oder durch einen separaten intravenösen Infusionsschlauch verabreicht werden. Dieser Infusionsschlauch sollte direkt oder dicht mit der venösen Verweilkanüle verbunden und vorgefüllt sein, um ein potentielles Totraumvolumen zu minimieren (siehe Abschnitt *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung* für weitere Angaben und Abschnitt 6.6 der Fachinformation, in der Tabellen mit Beispielen von Infusionsraten pro Körpergewicht für die Einstellung von Ultiva entsprechend den anästhetischen Erfordernissen des Patienten enthalten sind).

Ultiva kann auch per Target Controlled Infusion (TCI) mit einer zugelassenen Infusionspumpe, die mit dem Pharmakokinetik-Modell nach Minto mit Kovariaten für Alter und Lean Body Mass (LBM) arbeitet, verabreicht werden (Anesthesiology 1997; 86: 10 - 23).

Es sollte darauf geachtet werden, dass das Verstopfen oder Abtrennen der Infusionsschläuche vermieden wird und die Infusionsschläuche genügend durchgespült werden, um Restmengen von Ultiva nach Ende der Medikation zu entfernen (siehe Abschnitt *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Anwendung*).

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

<u>Verdünnung</u>

Ultiva sollte nach der Auflösung weiter verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*.

Für die manuell-kontrollierte Infusion kann Ultiva auf eine Konzentration von 20 bis 250 µg/ml (50 µg/ml ist die für Erwachsene und 20 bis 25 µg/ml die für Kinder ab 1 Jahr empfohlene Konzentration) verdünnt werden.

Für die Verabreichung per TCI ist die empfohlene Verdünnung von Ultiva 20 bis 50 µg/ml.

<u>Allgemeinanästhesie</u>

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

Erwachsene

Verabreichung per manuell-kontrollierter 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 s)	0,5 bis 1	-
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten			
• Stickoxydul (66 %)	0,5 bis 1	0,4	0,1 bis 2
• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2
• Propofol (Anfangsdosis 100 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2

Als langsame 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 sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung von hämodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden (siehe unter *Begleitmedikation*).

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

Einleitung der Narkose: Zur Narkoseeinleitung sollte Ultiva zusammen mit einer Standarddosierung eines Hypnotikums wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Ultiva kann mit einer Infusionsrate von 0,5 bis 1 µg/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion (1 µg/kg langsam verabreicht über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden) gegeben werden. Wenn die endotracheale Intubation später als 8 bis 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 Gegenmaßnahme bei zu flacher Narkose kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche langsame Bolusinjektion gegeben werden.

Anästhesie bei spontan atmenden, anästhesierten Patienten mit gesichertem Atemweg (z.B. Anästhesie mit einer Larynxmaske): Bei spontan atmenden, anästhesierten Patienten mit gesichertem Atemweg kann eine Atemdepression auftreten. Besondere Vorsicht ist erforderlich, um die Dosis den individuellen Erfordernissen des Patienten anzupassen, auch eine Beatmung des Patienten kann erforderlich sein. Für eine ergänzende Analgesie bei spontan atmenden, anästhesierten Patienten wird als Anfangsinfusionsrate 0,04 µg/kg/min empfohlen, die dann entsprechend den Erfordernissen eingestellt wird. Dosierungsraten von 0,025 bis 0,1 µg/kg/min wurden bisher in klinischen Studien verabreicht.

Bolusinjektionen werden bei spontan atmenden, anästhesierten Patienten nicht empfohlen.

Ultiva sollte bei Eingriffen, bei denen die Patienten bei Bewusstsein bleiben oder bei denen der Atemweg nicht gesichert ist, nicht als Analgetikum verwendet werden.

Begleitmedikation: Remifentanil verringert die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanil können Dosen von Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam um bis zu 75 % reduziert werden.

Hinweise für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode: Aufgrund des raschen Abklingens der Wirkung von Ultiva ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Daher müssen Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Ultiva andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Hierbei sollte die Wahl des Analgetikums dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der notwendigen postoperativen Versorgung des Patienten angepasst werden.

Im Falle, dass ein länger wirksames Analgetikum vor dem Ende einer Operation noch nicht die entsprechende Wirkung erzielt, kann Ultiva zur Aufrechterhaltung der Analgesie während der unmittelbaren postoperativen Periode weiterhin verabreicht werden, bis das länger wirksame Analgetikum seine maximale Wirkung erreicht hat.

Hinweise zur Anwendung bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten werden unter *Anwendung in der Intensivmedizin* gegeben.

Bei spontan atmenden Patienten sollte anfangs die Infusionsrate von Ultiva auf eine Rate von 0,1 µg/kg/min abgesenkt werden. Die Infusionsrate kann dann alle 5 Minuten in Stufen bis zu 0,025 µg/kg/min gesteigert oder verringert werden, um das Ausmaß der Analgesie gegen den Grad der Atemdepression auszubalancieren.

Ultiva darf nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist, und unter enger Überwachung durch Personen verabreicht werden, die speziell in der Erkennung und Behandlung von Wirkungen potenter Opioide auf die Atmung geschult sind.

Bei spontan atmenden Patienten wird die Verabreichung von Bolusinjektionen von Ultiva zur Schmerzbehandlung während der postoperativen Periode nicht empfohlen.

Verabreichung per Target Controlled Infusion

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten: Ultiva TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten, erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle 1). Üblicherweise kann zusammen mit diesen Substanzen eine ausreichende Analgesie zur Einleitung der Narkose und zur Operation mit Remifentanil-Ziel-Blutkonzentrationen von 3 bis 8 ng/ml erreicht werden. Ultiva sollte entsprechend des individuellen Patientenbedarfs titriert werden. Für außergewöhnlich schmerzhafte operative Eingriffe können Ziel-Blutkonzentrationen von bis zu 15 ng/ml benötigt werden.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben

empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung von hämodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden (siehe Tabelle 1 und unter *Begleitmedikation*).

Informationen über Blutkonzentrationen von Remifentanil bei der manuell-kontrollierten Infusion, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation, Tabelle 11.

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Ultiva per TCI bei spontan atmenden Patienten nicht empfohlen.

Hinweise für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode: Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Verabreichung gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung normalerweise bei kalkulierten Remifentanilkonzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell-kontrollierten Infusion sollte die postoperative Schmerzbehandlung durch länger wirksame Analgetika vor dem Ende der Operation sichergestellt werden (siehe unter *Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion – Hinweise für das Absetzen*).

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Ultiva per TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.

Kinder (1 bis 12 Jahre)

Die gleichzeitige Anwendung von Ultiva und einem intravenösen Anästhetikum zur Einleitung der Anästhesie wurde nicht im Detail untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Ultiva TCI wurde bei Kindern nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Ultiva per TCI bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die folgenden Dosierungen von Ultiva werden für die Aufrechterhaltung der Narkose empfohlen:

Tabelle 2: Dosierungsrichtlinien bei Kindern (1 bis 12 Jahre)

Anästhetische Begleitmedikation*	Remifentanil Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Remifentanil-Infusion	
		Anfangsrate (µg/kg/min)	Bereich zur Aufrechterhaltung der Narkose (µg/kg/min)
Halothan (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 1,3
Sevofluran (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 0,9
Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 bis 0,9
* verabreicht mit Stickoxydul/Sauerstoff im Verhältnis 2 : 1			

Wenn Ultiva als Bolusinjektion verabreicht wird, sollte sich diese **über mindestens 30 Sekunden** erstrecken. Wurde keine Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach dem Start der Ultiva-Infusion beginnen. Für die alleinige Verabreichung von Stickoxydul (70 %) und Ultiva sollten die Infusionsraten zur Aufrechterhaltung der Narkose normalerweise zwischen 0,4 und 3 µg/kg/min liegen. Daten, die bei der Anwendung bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen vermuten, dass 0,4 µg/kg/min eine geeignete Anfangsdosis ist, auch wenn dies nicht spezifisch untersucht wurde. Kinder sollten sorgfältig überwacht werden und die zu verabreichende Dosis sollte der für die Operation benötigten Narkosetiefe angepasst werden.

Begleitmedikation: In den oben angegebenen Dosierungen verringert Remifentanil deutlich die zur Aufrechterhaltung der Anästhesie benötigten Hypnotika-Dosen. Daher sollten Isofluran, Sevofluran und Halothan wie oben empfohlen angewendet werden, um eine Verstärkung von hämodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden. Für eine Dosierungsempfehlung zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanil mit anderen als den in der Tabelle aufgeführten Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe unter *Erwachsene – Begleitmedikation*).

Richtlinien für die postoperative Versorgung des Patienten

Einleitung einer alternativen analgetischen Behandlung vor dem Absetzen von Ultiva: Aufgrund des raschen Wirkungsverlustes von Ultiva ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Wirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Ultiva Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Die Auswahl des/der Arzneimittel, die Dosierung und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten bereits im Voraus geplant werden und dem chirurgischen Eingriff sowie dem zu erwartenden Ausmaß der postoperativen Versorgung individuell angepasst werden (siehe Abschnitt *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)

Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (unter einem Jahr, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das pharmakokinetische Profil der Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (jünger als 1 Jahr) ist – nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – mit dem pharmakokinetischen Profil Erwachsener vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Jedoch wird die Anwendung von Ultiva in dieser Altersgruppe nicht empfohlen, weil keine ausreichenden Daten vorliegen.

Anwendung im Rahmen einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA): Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanil im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Jedoch sind die klinischen Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

Anwendung in der Herzchirurgie

Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion

Tabelle 3: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie

Indikation	Remifentanil Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Remifentanil-Infusion	
		Anfangsrate (µg/kg/min)	Typische Infusions-Bereiche (µg/kg/min)
Intubation	Nicht empfohlen	1	-
Aufrechterhaltung der Narkose			
• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)	0,5 bis 1	1	0,003 bis 4
• Propofol (Anfangsdosis 50 µg/kg/min)	0,5 bis 1	1	0,01 bis 4,3
Fortführen der Infusion zur postoperativen Analgesie vor der Extubation	Nicht empfohlen	1	0 bis 1

Einleitung der Narkose: Nachdem ein Hypnotikum zum Erlangen der Bewusstlosigkeit verabreicht wurde, sollte Ultiva mit einer initialen Infusionsrate von 1 µg/kg/min angewendet werden. Die Anwendung einer Bolusinjektion zur Einleitung der Narkose wird bei Patienten in der Herzchirurgie nicht empfohlen. Die endotracheale Intubation sollte frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion durchgeführt werden.

Aufrechterhaltung der Anästhesie: Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsrate von Ultiva auf die individuellen Patientenbedürfnisse abgestimmt werden. Zusätzliche langsame

Bolusinjektionen können bei Bedarf verabreicht werden. Bei Hochrisiko-Herzpatienten, wie z. B. Patienten mit niedriger ventrikulärer Leistung oder Patienten, die sich einer Operation der Herzklappen unterziehen, soll nur ein Bolus mit einer maximalen Dosierung von 0,5 µg/kg verabreicht werden. Diese Dosierungsempfehlungen gelten genauso für hypotherme kardiopulmonale Bypass-Operationen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Begleitmedikation: In den oben angegebenen Dosierungen verringert Remifentanil deutlich die zur Aufrechterhaltung der Anästhesie benötigten Hypnotika-Dosen. Daher sollten Isofluran und Propofol nur in den oben angegebenen Dosierungen angewendet werden, um eine Verstärkung von hämodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden. Für eine Dosierungsempfehlung zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanil mit anderen als den in der Tabelle aufgeführten Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe unter *Erwachsene – Begleitmedikation*).

Richtlinien für die postoperative Versorgung des Patienten

Postoperatives Fortsetzen der Infusion von Ultiva, um die Analgesie vor der Extubation zu gewährleisten: Es wird empfohlen, dass die am Ende der Operation benutzte Infusionsrate beibehalten wird, während der Patient nach der Operation in den Aufwachraum gebracht wird. Danach sollte das Ausmaß der Analgesie und der Sedierung des Patienten sorgfältig überwacht werden und die Infusionsrate von Ultiva den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst werden (für weitere Informationen zur Behandlung von intensivmedizinisch betreuten Patienten siehe unter *Anwendung in der Intensivmedizin*).

Einleitung einer alternativen analgetischen Behandlung vor dem Absetzen von Ultiva: Aufgrund des raschen Abklingens der Wirkung von Ultiva ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Vor dem Absetzen von Ultiva müssen dem Patienten alternative Analgetika und Sedativa in einem zeitlichen Abstand verabreicht werden, der ausreichend ist, um die therapeutischen Effekte dieser Arzneimittel erreichen zu können. Es ist daher erforderlich, dass die Wahl des/der Arzneimittel/s, die Dosierung und der Zeitpunkt der Applikation bereits vor der Extubation des Patienten geplant werden.

Hinweise für das Absetzen von Ultiva: Aufgrund des raschen Abklingens der Wirkung von Ultiva wurde bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, über Hypertonie, Zittern und Schmerzen unmittelbar nach dem Absetzen von Ultiva berichtet (siehe Abschnitt 4 der Patienteninformation). Um das Risiko dieser Nebenwirkungen zu minimieren, muss (wie oben beschrieben) eine ausreichende alternative analgetische Behandlung eingeleitet werden, bevor die Ultiva-Infusion abgesetzt wird. Die Infusionsrate soll in Intervallen von mindestens 10 Minuten um 25 % reduziert werden, bis die Infusion abgesetzt wird.

Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Ultiva-Infusionsrate nicht erhöht werden, sondern nur noch ausschleichend dosiert und nach Bedarf mit alternativen Analgetika behandelt werden. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollten adäquat mit anderen Arzneimitteln behandelt werden.

Wenn andere Opioide im Rahmen der Umstellung auf eine alternative analgetische Behandlung eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten postoperativen Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.

Verabreichung per Target Controlled Infusion

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten: Ultiva TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten, erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle 3). Zusammen mit diesen Substanzen wird eine ausreichende Analgesie zur Anwendung in der Herzchirurgie üblicherweise mit Remifentanil-Ziel-Blutkonzentrationen erreicht, die dem oberen Bereich der für

andere Operationen empfohlenen Ziel-Blutkonzentration entsprechen. Bei der Titration von Remifentanil entsprechend des individuellen Patientenbedarfs wurden Blutkonzentrationen von bis zu 20 ng/ml in klinischen Prüfungen erreicht.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung von hämodynamischen Effekten wie Hypotonie und Bradykardie zu vermeiden (siehe Tabelle 3 und unter *Begleitmedikation*).

Informationen über Blutkonzentrationen von Remifentanil bei der manuell-kontrollierten Infusion, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation, Tabelle 11.

Hinweise für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode: Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Verabreichung gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung normalerweise bei kalkulierten Remifentanilkonzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell-kontrollierten Infusion sollte die postoperative Schmerzbehandlung durch länger wirksame Analgetika vor dem Ende der Operation sichergestellt werden (siehe unter *Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion – Hinweise für das Absetzen von Ultiva*).

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Ultiva per TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.

Kinder (1 bis 12 Jahre)

Die Daten zur Anwendung in der Herzchirurgie sind nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung geben zu können.

Anwendung in der Intensivmedizin

Erwachsene

Ultiva kann zur Analgesie bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten angewendet werden. Falls erforderlich, sollten sedierende Arzneimittel zusätzlich verabreicht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ultiva bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten wurde in kontrollierten klinischen Prüfungen über eine Dauer von bis zu drei Tagen nachgewiesen (siehe unter *Intensivmedizinisch betreute Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion* und Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung von Ultiva über eine Dauer von länger als drei Tagen nicht empfohlen.

Die Verabreichung von Ultiva per TCI wurde bei intensivmedizinisch betreuten Patienten nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Ultiva per TCI bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, dass Ultiva anfänglich mit einer Infusionsrate von 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) bis 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h) verabreicht wird. Die Infusionsrate soll in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) so angepasst werden, dass der gewünschte Grad der Analgesie erreicht wird. Zwischen den Dosisanpassungen sollte ein Zeitraum von mindestens 5 Minuten liegen. Der Patient sollte regelmäßig beobachtet und die Infusionsrate von Ultiva entsprechend angepasst werden. Wenn eine Infusionsrate von 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) erreicht ist und Sedierung erforderlich ist, wird empfohlen, mit der Gabe eines geeigneten Sedativums zu beginnen (siehe unten). Die Dosierung des Sedativums soll so gewählt werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung erreicht wird. Eine weitere Erhöhung der Infusionsrate von Ultiva kann in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) durchgeführt werden, wenn eine Verstärkung des analgetischen Effektes erforderlich ist.

In Tabelle 4 sind die Anfangsinfusionsraten und die typischen Dosisbereiche zur Erhaltung der Analgesie von individuellen Patienten zusammengefasst:

Tabelle 4: Dosierungsempfehlung für die Anwendung in der Intensivmedizin

Dauerinfusion µg/kg/min (µg/kg/h)	
Anfangsdosis	Dosierungsbereich
0,1 (6) bis 0,15 (9)	0,006 (0,38) bis 0,74 (44,6)

Bolusdosierungen von Ultiva werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

Durch die Anwendung von Ultiva wird die benötigte Dosis gleichzeitig verabreichter Sedativa herabgesetzt. Typische Anfangsdosierungen von Sedativa, soweit diese benötigt werden, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Empfohlene Anfangsdosierung von Sedativa, soweit diese benötigt werden

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

Um eine getrennte Steuerung des jeweiligen Arzneistoffes zu ermöglichen, sollten Sedativa nicht in einer Mischung im selben Infusionsbehältnis zubereitet werden.

Verstärkung der Analgesie für künstlich beatmete Patienten, die schmerzhafte Maßnahmen durchlaufen: Eine Erhöhung der bestehenden Infusionsrate von Ultiva kann erforderlich sein, um eine Verstärkung der Analgesie für Patienten zu gewährleisten, die stimulierende oder schmerzhafte Behandlungen durchlaufen, wie endotracheales Absaugen, Wundversorgung und Physiotherapie. Es wird empfohlen, eine Infusionsrate von Ultiva von mindestens 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) mindestens 5 Minuten vor dem Beginn der schmerzhaften Maßnahmen zu verabreichen. Weitere Dosisanpassungen können alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25 bis 50 % in Erwartung von oder als Reaktion auf einen erhöhten analgetischen Bedarf verabreicht werden. Eine durchschnittliche Infusionsrate von 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) mit Maximalwerten von 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h) wird zur Gewährleistung einer ausreichenden Anästhesie während schmerzhafter Maßnahmen eingesetzt.

Einleitung einer alternativen analgetischen Behandlung vor dem Absetzen von Ultiva:
Aufgrund des raschen Wirkungsverlustes von Ultiva ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen unabhängig von der Dauer der Infusion keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Ultiva sollte die Möglichkeit der Toleranzentwicklung und der Hyperalgesie bedacht werden. Daher sollten Patienten vor dem Absetzen von Ultiva alternative Analgetika und Sedativa erhalten, um der Gefahr einer Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Diese Arzneimittel sollten frühzeitig verabreicht werden, damit die therapeutischen Effekte vorher einsetzen können. Als Möglichkeiten zur Analgesie bieten sich lang wirksame orale, intravenöse oder regionale Analgetika an, die vom Pflegepersonal oder vom Patienten selbst kontrolliert werden. Diese Behandlungen sollten jeweils den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden, wenn die Infusion von Ultiva reduziert wird. Es wird empfohlen, die Auswahl der Arzneimittel, die Dosierung und den Zeitpunkt der Verabreichung vor dem Absetzen von Ultiva zu planen.

Es besteht die Möglichkeit, dass es nach verlängerter Verabreichung von µ-Opioid-Agonisten mit der Zeit zu einer Toleranzentwicklung kommt.

Richtlinien für das Extubieren und das Absetzen von Ultiva: Um ein sanftes Aufwachen aus der auf Ultiva basierenden Behandlung sicherzustellen, wird empfohlen, die Infusionsrate von Ultiva schrittweise auf 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde vor der

Extubation herabzutitrieren. Nach der Extubation soll die Infusionsrate in mindestens 10-minütigen Abständen um jeweils 25 % reduziert werden, bis die Infusion beendet wird.

Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät soll die Infusionsrate von Ultiva nicht erhöht, sondern nur herabtitriert werden, falls nötig, können alternative Analgetika als Ergänzung verabreicht werden.

Nach dem Absetzen von Ultiva soll die i.v.-Kanüle durchgespült oder entfernt werden, um eine weitere, unbeabsichtigte Verabreichung zu vermeiden.

Wenn andere Opioide im Rahmen der Umstellung auf eine alternative analgetische Behandlung eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.

Intensivmedizinisch betreute Kinder

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Daten vor.

Intensivmedizinisch betreute Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich derer, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, ist eine Anpassung der oben empfohlenen Dosierung nicht notwendig, allerdings ist die Clearance des Carboxylsäuremetaboliten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie: Die Anfangsdosis Remifentanil bei Patienten über 65 Jahren sollte die Hälfte der empfohlenen Erwachsenendosis betragen, da bei älteren Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Ultiva festgestellt wurde. Anschließend ist eine Einstellung entsprechend der Bedürfnisse des Patienten vorzunehmen. Diese Dosisanpassung bezieht sich auf die Anwendung während aller Phasen der Anästhesie einschließlich Einleitung, Aufrechterhaltung und unmittelbare postoperative Analgesie.

Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten gegenüber Ultiva sollte in dieser Patientengruppe bei der Anwendung von Ultiva per TCI eine anfängliche Zielkonzentration von 1,5 bis 4 ng/ml gewählt werden und nachfolgend die Dosis nach individuellem Ansprechen titriert werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie: Eine Reduzierung der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe unter *Anwendung in der Herzchirurgie*).

Intensivmedizin: Eine Reduzierung der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe unter *Anwendung in der Intensivmedizin*).

Adipöse Patienten

Zur manuell-kontrollierten Infusion wird bei adipösen Patienten empfohlen, die Dosierung auf das ideale Körpergewicht bezogen vorzunehmen, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanil besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren.

Bestandteil des Modells nach Minto ist die Berechnung des Lean Body Mass (LBM). Das LBM ist bei Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) über 35 kg/m^2 und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m^2 häufig größer als errechnet. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte Remifentanil per TCI vorsichtig entsprechend der individuellen Patientenantwort titriert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich Patienten in der Intensivmedizin 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 Abschnitt *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*). Diese Patienten sind daher eng zu überwachen und die Remifentanildosis entsprechend der Bedürfnisse des Patienten einzustellen.

Neurochirurgie

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

ASA III/IV-Patienten

Allgemeinanästhesie: Da zu erwarten ist, dass die hämodynamischen Effekte von potenten Opioiden bei ASA III/IV-Patienten stärker ausgeprägt sind, sollte Ultiva bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Eine verringerte Anfangsdosis und eine anschließende Einstellung entsprechend des individuellen Ansprechgrades wird daher empfohlen. Für Kinder liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung zu geben.

Bei der Anwendung von Ultiva per TCI bei ASA III/IV-Patienten sollte anfänglich eine niedrigere Zielkonzentration von 1,5 bis 4 ng/ml gewählt werden und nachfolgend die Dosis nach individuellem Ansprechen titriert werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie: Eine Reduzierung der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe unter *Anwendung in der Herzchirurgie*).

Gegenanzeigen

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

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

Ultiva ist als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung der Anästhesie kontraindiziert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ultiva darf nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion ausgestattet ist, verwendet werden. Ultiva darf nur durch erfahrene Personen, die in der Anwendung von Anästhetika und damit in der Erkennung und Behandlung der zu erwartenden Nebenwirkungen stark wirksamer Opioide, einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation speziell geschult sind, verabreicht werden. Diese Schulung muss auch das Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie die künstliche Beatmung umfassen. Die Anwendung von Ultiva bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten über einen Zeitraum länger als drei Tage wird nicht empfohlen.

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen andere Opioide können eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Ultiva zeigen. Die Anwendung von Ultiva bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt *Gegenanzeigen*).

Schneller Wirkungsverlust/Umstellung auf eine alternative analgetische Behandlung

Aufgrund des raschen Abklingens der Wirkung von Ultiva ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen von Ultiva keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Daher sollten den Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, bei dem postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Ultiva Analgetika verabreicht werden. Die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung, Hyperalgesie und damit verbundener hämodynamischer Veränderungen sollte bei der Anwendung bei Intensivpatienten beachtet werden. Vor dem Absetzen von Ultiva müssen den Patienten alternative Analgetika und Sedativa verabreicht werden. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Die Auswahl des/der Arzneimittel, die Dosierung und der Zeitpunkt der Anwendung sollten im Voraus geplant werden und dem chirurgischen Eingriff sowie dem zu erwartenden Ausmaß der postoperativen Versorgung individuell angepasst werden. Wenn andere Opioide zur Umstellung auf eine alternative analgetische Behandlung eingesetzt werden, muss der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie immer gegen das potentielle Risiko einer Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Ultiva und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 von Ultiva

Nach Absetzen von Ultiva wurden selten Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitiertheit bei plötzlicher Beendigung der Infusion berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als drei Tagen. In diesen Fällen waren eine Wiederaufnahme und ein Ausschleichen der Infusion vorteilhaft. Die Anwendung von Ultiva bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten über einen Zeitraum länger als drei Tage wird nicht empfohlen.

Muskelrigidität – Verhütung und Behandlung

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

Eine durch Remifentanil 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 Muskelrelaxans und/oder die zusätzliche Gabe eines Hypnotikums behandelt werden.

Eine während der Anwendung von Remifentanil 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. Alternativ hierzu kann ein µ-Opioid-Antagonist verabreicht werden. Dies kann jedoch zur Abschwächung oder Aufhebung der analgetischen Wirkung von Remifentanil führen.

Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen 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 Lungenfunktion erforderlich.

Das Auftreten einer Atemdepression ist angemessen zu behandeln. Hierzu gehört eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % bzw. ein zeitweiliges Absetzen der Infusion. Im Vergleich zu anderen Fentanylanaloga konnte selbst nach ausgedehnter Anwendung von Ultiva 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 suffizient spontan atmet, ehe er den Aufwachraum verlässt.

Kardiovaskuläre Effekte

Das Risiko kardiovaskulärer Reaktionen wie Hypotonie und Bradykardie, die selten zu Asystolie und Herzstillstand führen können (siehe Abschnitt 4 der Patienteninformation und Abschnitt *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*), kann durch Verminderung der Ultiva-Infusionsrate, durch Dosisverringerung anderer gleichzeitig verwendeter Anästhetika oder durch i.v. verabreichte Flüssigkeiten, vasopressorisch aktive Arzneimittel oder Anticholinergika verringert werden.

Geschwächte, hypovolämische, hypotonische und ältere Patienten können gegenüber kardiovaskulären Wirkungen empfindlicher sein.

Unbeabsichtigte Verabreichung

Im Totraum des intravenösen Infusionsschlauchs und/oder der Kanüle kann noch eine genügend große Menge Ultiva enthalten sein, um Atemdepression, Atemstillstand und/oder Muskelrigidität zu verursachen, wenn der Infusionsschlauch mit i.v.-Lösungen oder mit anderen Arzneimitteln durchgespült wird. Um dies zu vermeiden, sollte Ultiva mit einem schnell fließenden intravenösen Infusionsschlauch oder durch einen separaten intravenösen Infusionsschlauch verabreicht werden, der nach Beenden der Ultiva-Medikation entfernt wird.

Neugeborene und Säuglinge

Über die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt *Dosierung und Art der Anwendung*, unter *Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)* und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Missbrauch

Wie andere Opioide kann Remifentanil eine Abhängigkeit hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remifentanil wird nicht durch Plasmacholinesterasen metabolisiert. Interaktionen mit durch diesen Enzymtyp metabolisierten Arzneimitteln sind daher nicht zu erwarten.

Wie andere Opioide verringert Remifentanil bei der manuell-kontrollierten Verabreichung ebenso wie bei der Verabreichung per TCI die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalations- und i.v.-Anästhetika sowie Benzodiazepinen (siehe Abschnitt *Dosierung und Art der Anwendung*). Wird die Dosierung von gleichzeitig verabreichten zentraldämpfenden 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 Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 kardiovaskulären Wirkungen von Ultiva (Hypotonie und Bradykardie – siehe Abschnitt 4 der Patienteninformation und Abschnitt *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*) können besonders bei Patienten auftreten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die Herzfunktion beeinflussen, wie Betablocker und Calciumantagonisten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Wehen und Geburt

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Remifentanil unter der Geburt, bei den Wehen oder beim Kaiserschnitt zu empfehlen. Es ist bekannt, dass Remifentanil die Plazentaschranke passiert und Fentanylanaloga eine Atemdepression beim Kind hervorrufen können.

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 Remifentanil 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 Förderung der assistierten oder kontrollierten Beatmung erforderlich sein. Zur

Behandlung einer Hypotonie können intravenöse Flüssigkeiten und vasopressorische Mittel gegeben werden. Weitere unterstützende Maßnahmen können 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 aufgelöst und verdünnt werden (siehe Abschnitt *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*).

Ultiva soll weder mit Ringerlactat-Injektionslösung noch mit Ringerlactat- und 5%iger Glucose-Injektionslösung aufgelöst, verdünnt oder gemischt werden.

Ultiva soll nicht mit Propofol im selben Infusionsbehältnis vor der Verabreichung gemischt werden.

Ultiva sollte nicht über den selben intravenösen Infusionsschlauch wie Blut/Serum/Plasma verabreicht werden, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten zur Hydrolyse von Remifentanil zu seinem inaktiven Metaboliten führen können.

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

Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche:
Ultiva 1 mg
18 Monate

Ultiva 2 mg
2 Jahre

Ultiva 5 mg
3 Jahre

Lösung nach Auflösung des Pulvers (Konzentrat):

Die chemische und physikalische Stabilität des Konzentrats wurde für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete Konzentrat unverzüglich verwendet werden.

Wird es nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Das Konzentrat sollte in diesem Fall nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden, es sei denn die Zubereitung des Konzentrats erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Verdünnte Lösung:

Alle verdünnten Lösungen von Ultiva sollten unverzüglich verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ultiva wird zur intravenösen Anwendung hergestellt, indem man je nach Flaschengröße 1 bzw. 2 oder 5 ml der unten aufgeführten Lösungen hinzugibt, um eine Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml Remifentanil zu erhalten. Diese Lösung ist klar, farblos und praktisch frei von festen Bestandteilen.

Nach Auflösen des Pulvers soll das Produkt visuell (soweit das Behältnis dies zulässt) auf feste Bestandteile, Verfärbung oder Beschädigung des Behältnisses überprüft werden. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn solche Veränderungen beobachtet werden. Die fertige Lösung ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Ultiva sollte bei der manuell-kontrollierten Verabreichung nicht ohne weiteres Verdünnen auf eine Konzentration von 20 bis 250 µg/ml (wobei 50 µg/ml die empfohlene Verdünnung für Erwachsene und 20 bis 25 µg/ml die empfohlene Verdünnung für Kinder ab 1 Jahr darstellt) verabreicht werden.

Ultiva sollte bei der Anwendung per TCI nicht ohne weiteres Verdünnen (20 bis 50 µg/ml ist die für die TCI-Verabreichung empfohlene Verdünnung) verabreicht werden.

Die Verdünnung sollte von den technischen Voraussetzungen des Infusionssystems und den zu erwartenden Erfordernissen des Patienten abhängig gemacht werden.

Die Verdünnung sollte mit einer der nachfolgenden i.v.-Flüssigkeiten erfolgen:
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 Verdünnung soll das Produkt visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass es klar, farblos und praktisch frei von festen Bestandteilen ist sowie das Behältnis nicht beschädigt ist. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn solche Veränderungen beobachtet werden.

Ultiva ist bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter mit den folgenden intravenösen Flüssigkeiten kompatibel:
Ringerlactat-Injektionslösung,
Ringerlactat- und 5%ige Glucose-Injektionslösung.

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