

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

### 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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Ultiva 1 mg

1 Durchstechflasche enthält 1 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).

### Ultiva 2 mg

1 Durchstechflasche enthält 2 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).

### Ultiva 5 mg

1 Durchstechflasche enthält 5 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).

Nach der Auflösung des Pulvers enthält die Lösung (das Konzentrat) 1 mg/ml, wenn die Zubereitung wie empfohlen erfolgt (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Steriles, pyrogen- und konservierungsmittelfreies, weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Zur Analgesie von künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten, ab einem Alter von 18 Jahren.

### 4.2 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 6.6).

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 4.4).

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

#### Verdünnung

Ultiva sollte nach der Auflösung weiter verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

#### Allgemeinanästhesie

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.

Als langsame Bolusinjektion ist Ultiva über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden langsam zu verabreichen.

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

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 Sekunden)	0,5 bis 1	–
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten	• Stickoxydul (66 %)	0,5 bis 1	0,1 bis 2
	• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,05 bis 2
	• Propofol (Anfangsdosis 100 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,05 bis 2

**Begleitmedikation:** Remifentanil verringert die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).

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 Opiode 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, unter **Allgemeinanästhesie**). Üblicherweise kann zusammen mit diesen Substanzen eine ausreichende Analgesie zur Einleitung der

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

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 schmerzhaft 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, 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:

Siehe Tabelle 2

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 4.4).

#### **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). 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). 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 Remifentanyl im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Jedoch sind die klinischen Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

Anwendung in der Herzchirurgie

#### **Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion**

Siehe Tabelle 3

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 „Anästhesie in der Herzchirurgie“).

Begleitmedikation: In den oben angegebenen Dosierungen verringert Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 indivi-

Tabelle 3: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie

Indikation	Remifentanyl Bolusinjektion (µg/kg)	Kontinuierliche Remifentanyl-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

duellen 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 4.8). 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 Opiode 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 Remifentanyl-Ziel-Blutkonzentrationen erreicht, die dem oberen Bereich der für andere Operationen empfohlenen Ziel-Blutkonzentration entsprechen. Bei der Titration von Remifentanyl entsprechend des individuellen Patientenbedarfs wurden Blutkonzentrationen von bis zu 20 ng/ml in klinischen Prüfungen erreicht.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl 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 Remifentanyl bei der manuell-kontrollierten Infusion, siehe Abschnitt 6.6, 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 Remifentanylkonzentrationen 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). 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 Infusionsbehälter 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 Opiode 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).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie: Die Anfangsdosis Remifentanyl bei Patienten über 65 Jahren sollte die Hälfte der empfohlenen Erwachsenenendosis 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 Remifentanyl 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<sup>2</sup> und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m<sup>2</sup> 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 4.4). 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 Anspruchsgrades 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“).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Ultiva ist als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung der Anästhesie kontraindiziert.

### **4.4 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 Opiode, 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 Opiode können eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Ultiva zeigen. Die Anwendung von Ultiva bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

#### **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 Arzneimittels, 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 Opiode 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 4.5).

#### **Absetzen von Ultiva und Entzugssyndrom**

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Absetzen der Therapie zur Entstehung eines Entzugssyndroms führen. 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  $\mu$ -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 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 Abschnitte 4.5 und 4.8), kann durch Verminderung der Ultiva-Infusionsrate, durch Dosisverringering 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 Abschnitte 4.2 „Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)“ und 5.1).

#### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

#### Ultiva enthält Natrium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wie andere Opiode verringert Remifentanyl 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 4.2). 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 4.4). 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.

Die kardiovaskulären Wirkungen von Ultiva (Hypotonie und Bradykardie – siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) können besonders bei Patienten auftreten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die Herzfunktion beeinflussen, wie Betablocker und Calciumantagonisten.

Es ist ratsam, nach dem Erhalt von Ultiva auf alkoholische Getränke zu verzichten, bis Sie sich vollständig erholt haben.

### 4.6 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 Remifentanyl in die Muttermilch übergeht. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch übergehen und Remifentanylmetaboliten nach Verabreichung von Remifentanyl an Ratten in deren Milch gefunden wurden, sind stillende Frauen anzuweisen, das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen.

#### Wehen und Geburt

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Remifentanyl unter der Geburt, bei den Wehen oder beim Kaiserschnitt zu empfehlen. Es ist bekannt, dass Remifentanyl die Plazentaschranke passiert und Fentanylanaloga eine Atemde-

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in Verbindung mit Remifentanyl beobachteten Nebenwirkungen sind direkte Folgen der pharmakologischen Aktivität von  $\mu$ -Opioid-Agonisten. Diese Nebenwirkungen bilden sich innerhalb von Minuten nach Unterbrechung oder Dosisreduzierung der Remifentanylgabe zurück.

Die unten genannten Häufigkeiten werden definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 7

#### 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 (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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

Im Falle einer Überdosierung bzw. vermuteten Überdosierung sind folgende Maßnahmen zu treffen:

Die Anwendung von Ultiva einstellen, Atemwege freihalten, eine assistierte oder kon-

trollierte Beatmung mit Sauerstoff einleiten und eine ausreichende Herz- und Kreislauf-funktion 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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Anästhetika, ATC-Code: N01AH06

#### Wirkmechanismus

Remifentanilhydrochlorid ist ein selektiver  $\mu$ -Opioid-Agonist mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Die  $\mu$ -Opioid-Aktivität von Remifentanil kann mit Opioid-Antagonisten wie Naloxon antagonisiert werden.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Neugeborene und Säuglinge (unter einem Jahr)

In einer randomisierten (Remifentanil : Halothan im Verhältnis 2 : 1), offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie mit 60 Neugeborenen und Säuglingen jünger als 8 Wochen (mittleres Alter 5,5 Wochen) mit einem ASA Status von I–II, welche einer Pyloromyotomie unterzogen wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil (als Dauerinfusion mit initial 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und ergänzenden Dosen oder entsprechenden Änderungen der Infusionsrate nach Bedarf) verglichen mit Halothan (0,4 % mit ergänzender Steigerung nach Bedarf). Die Anästhesie wurde durch zusätzliche Verabreichung von 70 % Stickoxydul ( $\text{N}_2\text{O}$ ) plus 30 % Sauerstoff aufrechterhalten. Die Erholungszeiten der Remifentanilgruppe waren denen der Halothangruppe überlegen (nicht signifikant).

#### Verwendung im Rahmen einer Totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) – Kinder im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren

In drei randomisierten, offenen Studien bei pädiatrischen Operationen wurde eine TIVA mit Remifentanil mit Inhalations-Anästhesien verglichen. Die Ergebnisse sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengefasst.

In der Studie an unteren abdominalchirurgischen- bzw. urologischen Eingriffen, die Remifentanil/Propofol mit Remifentanil/Sevofluran verglichen, trat Hypotonie signifikant

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanil zusammen mit einem oder mehreren anderen Anästhetika erhielten.
	Nicht bekannt:	anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt:	Abhängigkeit, Entzugssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Rigidität der Skelettmuskulatur
	Selten:	Sedierung (während der Aufwachphase nach der Allgemeinanästhesie)
	Nicht bekannt:	Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Häufig:	Bradykardie
	Selten:	Asystolie/Herzstillstand, denen normalerweise eine Bradykardie voranging, wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanil zusammen mit anderen Anästhetika erhielten.
	Nicht bekannt:	Atrioventrikulärer Block, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig:	Hypotonie
	Häufig:	postoperativ auftretende Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	akute Atemdepression, Atemstillstand, Husten
	Gelegentlich:	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich:	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig:	Juckreiz (Pruritus)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig:	postoperatives Frösteln
	Gelegentlich:	postoperativ auftretende Schmerzen
	Nicht bekannt:	Toleranzentwicklung

Art der chirurgischen Intervention	Alter (Jahre), (N)	Studienbedingungen (Aufrechterhaltung)	Zeit bis zur Extubation (min) (Mittelwert (Standardabweichung))
untere abdominelle/urologische Chirurgie	0,5–16 (120)	TIVA: Propofol (5–10 mg/kg/h) + Remifentanil (0,125–1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	11,8 (4,2)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1,0–1,5 MAC) und Remifentanil (0,125–1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	15,0 (5,6) ( $p < 0,05$ )
HNO-Chirurgie	4–11 (50)	TIVA: Propofol (3 mg/kg/h) + Remifentanil (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	11 (3,7)
		Inhalationsanästhesie: Desfluran (1,3 MAC) und Stickoxydul-Mischung	9,4 (2,9) Nicht signifikant
Allgemein- oder HNO-Chirurgie	2–12 (153)	TIVA: Remifentanil (0,2–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + Propofol (100–200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Vergleichbare Extubationszeiten (basierend auf begrenzten Daten)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1–1,5 MAC) + Stickoxydul-Mischung	

häufiger unter Remifentanil/Sevofluran und Bradykardie signifikant häufiger unter Remifentanil/Propofol auf. In der Studie an HNO-chirurgischen Eingriffen, die Remifentanil/Propofol mit Desfluran/Stickoxydul verglichen, wurde eine gegenüber Remifentanil/Propofol und den Ausgangswerten signifikant höhere Herzfrequenz unter Desfluran/Stickoxydul beobachtet.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Elimination

Die effektive Halbwertszeit von Remifentanilhydrochlorid beträgt nach intravenöser Injektion oder Infusion etwa 3 bis 10 Minuten. Die durchschnittliche Clearance bei jungen gesunden Erwachsenen beträgt 40 ml/kg/min, das zentrale Verteilungsvolu-

men 100 ml/kg, das Steady-State-Verteilungsvolumen 350 ml/kg.

#### Resorption

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

#### Biotransformation

Remifentanyl wird durch Hydrolyse mittels unspezifischer Blut- und Gewebeersterasen metabolisiert. Die Metabolisierung von Remifentanyl führt zur Bildung eines Carbonsäure-Metaboliten, der beim Hund eine Aktivität von 1/4600 verglichen mit Remifentanyl hat. Untersuchungen am Menschen zeigen, dass die gesamte pharmakologische Aktivität an Remifentanyl gebunden ist. Die Aktivität dieses Metaboliten hat insofern keine klinische Relevanz; die Eliminations-Halbwertszeit beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Nach ungefähr 7 bis 10 Stunden werden 95 % des o. g. Metaboliten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion renal ausgeschieden. Remifentanyl ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

#### Übergang in Plazenta und Muttermilch

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

#### Anästhesie in der Herzchirurgie

Die Clearance von Remifentanyl ist während einer hypothermen (+28 °C), kardiopulmonalen Bypass-Operation um annähernd 20 % herabgesetzt. Ein Absinken der Körpertemperatur um 1 °C erniedrigt die totale Clearance um 3 %.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die schnelle Erholung von einer auf Remifentanyl basierenden Sedierung und Analgesie wird durch die Nierenfunktion nicht beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionsstörung selbst nach der Verabreichung bis zu 3 Tagen in intensivmedizinischer Umgebung nicht signifikant verändert.

Die Clearance des Carboxylsäuremetaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt. Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion kann die Konzentration des Carboxylsäuremetaboliten bei einigen Patienten das 250-fache der Re-

mifentanyl-Konzentration im Steady-State übersteigen. Die verfügbaren klinischen Daten zeigen, dass eine Akkumulation dieses Metaboliten selbst nach der Verabreichung von Remifentanyl bis zu 3 Tagen bei diesen Patienten nicht zu klinisch relevanten µ-Opioidwirkungen führt. Zur Sicherheit und zum pharmakokinetischen Profil der Metaboliten nach der Infusion von Ultiva über mehr als drei Tage liegen keine ausreichenden Daten vor.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Remifentanyl während einer Nierenersatztherapie extrahiert wird.

Der Carboxylsäuremetabolit wird während der Hämodialyse zu mindestens 30 % extrahiert.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

#### Kinder

Die durchschnittlichen Werte für die Clearance und das Steady-State-Verteilungsvolumen von Remifentanyl sind bei jüngeren Kindern höher und sinken ab, bis sie bei Kindern im Alter von 17 Jahren die Werte junger gesunder Erwachsener erreichen. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanyl bei Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von der bei jungen, gesunden Erwachsenen. Aus einer Veränderung der Infusionsrate von Remifentanyl sollte schnell eine Änderung der analgetischen Wirkung resultieren, die dem entspricht, was bei jungen, gesunden Erwachsenen beobachtet wurde. Die Pharmakokinetik des Carboxylsäuremetaboliten bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren ähnelt – nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – der bei Erwachsenen.

#### Ältere Patienten

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie einige andere Fentanyl-Analoga verursachte Remifentanyl einen Anstieg der Aktionspotentialdauer (APD) in isolierten Purkinje-Fasern vom Hund. Bei einer Remifentanyl-Konzentration von 0,1 mikromolar (38 ng/ml) gab es keine Effekte. Bei einer

Konzentration von 1 mikromolar (377 ng/ml) wurden Effekte beobachtet, bei einer Konzentration von 10 mikromolar (3770 ng/ml) waren die Effekte statistisch signifikant. Diese Konzentrationen entsprechen dem 12-fachen bzw. 119-fachen der höchsten zu erwartenden freien Remifentanyl-Konzentration (oder dem 3-fachen bzw. 36-fachen der höchsten zu erwartenden Konzentration von Remifentanyl im Vollblut) nach Verabreichung der maximal empfohlenen Remifentanyl-Dosis.

#### Akute Toxizität

Bei nicht künstlich beatmeten Mäusen, Ratten und Hunden wurden nach einzelnen, hohen, intravenösen Bolus-Dosierungen von Remifentanyl die vorhersehbaren Zeichen einer µ-Opioidintoxikation beobachtet. Die in dieser Versuchsreihe empfindlichste Tierart, die männliche Ratte, überlebte eine Dosis von 5 mg/kg.

Hypoxie-bedingte Mikroblutungen im Gehirn, die bei Hunden beobachtet wurden, bildeten sich innerhalb von 14 Tagen nach Beenden der Anwendung von Remifentanyl zurück.

#### Chronische Toxizität

Bolus-Dosierungen von Remifentanyl an nicht beatmeten Ratten und Hunden führten bei allen untersuchten Dosierungen zu Atemdepression und bei Hunden zu reversiblen Mikroblutungen im Gehirn. Anschließende Untersuchungen zeigten, dass die Mikroblutungen durch Sauerstoffmangel verursacht und nicht auf Remifentanyl zurückzuführen waren. Bei Infusionsstudien an nicht künstlich beatmeten Ratten oder Hunden mit Dosen, die keine schwere Atemdepression hervorriefen, wurden keine Mikroblutungen im Gehirn beobachtet.

Aus den präklinischen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass Atemdepression und ihre Folgeerscheinungen am wahrscheinlichsten die Ursache potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen beim Menschen sind.

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

#### Reproduktionstoxizität

Nach der täglichen Injektion von Remifentanyl über einen Zeitraum von 70 Tagen wurde eine verminderte Fertilität bei männlichen Ratten beobachtet. Dieser Effekt zeigte sich bei jeder geprüften Dosis. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst. Teratogene Wirkungen wurden weder an Ratten noch Kaninchen beobachtet. Die Verabreichung von Remifentanyl an Ratten während der späten Schwangerschaft und Stillzeit hatte keine signifikante Auswirkung auf die Überlebensrate, den Entwicklungsprozess oder das Fortpflanzungsvermögen der F1-Generation.

#### Genotoxizität

Für Remifentanil ergaben sich in einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Genotoxizitätstests keine positiven Befunde, mit Ausnahme des *in-vitro*-Maus-Lymphoma-TK-Tests, der mit metabolischer Aktivierung positiv verlief. Da der positive Befund im Maus-Lymphoma-Test in weiteren *in-vivo*- und *in-vitro*-Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte, ist bei der Behandlung mit Remifentanil nicht von einem genotoxischen Risiko für den Patienten auszugehen.

#### Kanzerogenität

Langzeit-Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (bei Bedarf zur pH-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

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 Infusionsbehälter 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.

### 6.3 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.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen nach Auflösung und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ultiva ist für die i.v.-Verabreichung als Durchstechflasche aus klarem Typ I-Glas gemäß Ph.Eur. mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumverschluss wie folgt erhältlich:

#### Ultiva 1 mg

Packungen mit 5 × 3 ml Durchstechflaschen mit jeweils 1 mg Remifentanil.

#### Ultiva 2 mg

Packungen mit 5 × 5 ml Durchstechflaschen mit jeweils 2 mg Remifentanil.

#### Ultiva 5 mg

Packungen mit 5 × 10 ml Durchstechflaschen mit jeweils 5 mg Remifentanil.

### 6.6 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.

Die Tabellen 6–11 geben Richtlinien für Infusionsraten von Ultiva bei manuell-kontrollierter Verabreichung wieder:

Tabelle 11 zeigt, welche Remifentanil-Blutkonzentrationen bei der TCI-Verabreichung verschiedenen Infusionsraten einer manuell-kontrollierten Verabreichung im steady state entsprechen:

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

Arzneimittel-abgaberate (µg/kg/min)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Lösungen mit einer Konzentration von			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	nicht empfohlen
0,025	0,075	0,06	0,03	nicht empfohlen
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabelle 7: Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 20 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabelle 8: Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 25 µg/ml

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

Tabelle 9: Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 50 µg/ml

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

Tabelle 10: Ultiva – Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 250 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Gewicht des Patienten (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Tabelle 11: Geschätzte Remifentanyl-Blutkonzentrationen (ng/ml) basierend auf dem Pharmakokinetischen Modell nach Minto (1997) bei einem 40-jährigen, männlichen Patienten (70 kg, 170 cm) und korrespondierende Infusionsraten (µg/kg/min) bei manuell-kontrollierter Verabreichung im steady state.

Ultiva- Infusionsraten (µg/kg/min)	Remifentanyl- Blutkonzentrationen (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Ultiva 1 mg* 36335.00.00  
*Ultiva 2 mg* 36335.01.00  
*Ultiva 5 mg* 36335.02.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
17. Mai 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
12. September 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

PAE 20411 - 20413

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt