Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ultiva 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Ultiva 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Ultiva 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

Remifentanil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Ultiva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel u niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ultiva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ultiva bevat een geneesmiddel dat remifentanil heet. Het behoort tot de groep van geneesmiddelen gekend als opiaten, die gebruikt worden als pijnbehandeling. Ultiva verschilt van de andere geneesmiddelen van deze groep door zijn zeer snelle werking en zeer korte werkingsduur.

Ultiva wordt gebruikt:
- om geen pijn te voelen vóór en tijdens een operatie;
- om geen pijn te voelen terwijl u kunstmatig beademd wordt op de Dienst Intensieve Zorgen (voor patiënten vanaf 18 jaar oud).

2. Wanneer mag dit middel u niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel u niet worden toegediend?
- U bent allergisch voor remifentanil of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor fentanylanalogen (pijnstillers die gelijken op fentanyl en die deel uitmaken van de klasse van geneesmiddelen die opiaten worden genoemd).
- Als injectie in het ruggenmergkanaal.
- Als enige behandeling tijdens de inductie van de anesthesie.

 Als u niet zeker weet of een van bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker alvorens Ultiva toegediend te krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
- U bent allergisch voor andere opioïde geneesmiddelen zoals morfine of codeïne.
- U heeft een verminderde longfunctie (u kunt gevoeliger zijn voor ademhalingsproblemen).
- U bent ouder dan 65 jaar, u bent verzwakt of u heeft minder bloed en/of een lage bloeddruk (u bent gevoeliger voor hartritmestoornissen).

- Als u niet zeker weet of een van bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige alvorens Ultiva toegediend te krijgen.

Vertel het uw arts, voordat u remifentanil gaat gebruiken:

- Als u of iemand in uw familie ooit overmatig alcohol, receptgeneesmiddelen of drugs heeft gebruikt of daar ooit afhankelijk van is geweest ('verslaving');
- Als u rookt;
- Als u ooit problemen heeft gehad met uw stemming (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of als u ooit door een psychiater bent behandeld voor andere psychische aandoeningen.

Dit geneesmiddel bevat remifentanil, een sterke pijnstiller (opiaat). Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend). Ook kan het leiden tot afhankelijkheid en overmatig gebruik en dat kan een levensbedreigende overdosering tot gevolg hebben. Als u bezorgd bent dat u misschien verslaafd raakt aan Ultiva, dan is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.

Onthoudingsreacties, zoals een snelle hartslag, een hoge bloeddruk en rusteloosheid, zijn afen toe gemeld wanneer de behandeling met dit geneesmiddel plotseling wordt stopgezet, met name wanneer de behandeling meer dan 3 dagen heeft geduurd (zie ook rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen). Als u deze symptomen krijgt, kan uw arts besluiten om opnieuw te beginnen met het geneesmiddel en daarna de dosis geleidelijk te verlagen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Ultiva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
Vertel uw arts of apotheker in het bijzonder als u volgende geneesmiddelen neemt:

- geneesmiddelen voor uw hart of bloeddruk, zoals bètablokkers of calciumkanaalantagonisten.
- geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAOI's). Het wordt afgeraden om deze geneesmiddelen tegelijkertijd met Ultiva te gebruiken, want dat kan de kans verhogen op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand.

Gelijktijdig gebruik van Ultiva en kalmeringsmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt de kans op sufheid, ademhalingsproblemen (respiratoire depressie), coma, en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient gelijktijdig gebruik alleen overwogen te worden wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn. Gelijktijdig gebruik van opiaten en geneesmiddelen voor het behandelen van epilepsie, zenuwpijn of angst (gabapentine en pregabaline) verhoogt de kans op overdosering van opiaten en op onderdrukking van de ademhaling, en kan levensbedreigend zijn.

Als uw arts Ultiva echter wel samen met andere kalmeringsmiddelen voorschrijft, moeten de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling door uw arts worden beperkt.

Vertel uw arts over alle kalmeringsmiddelen die u gebruikt, en volg de aanwijzing van de arts over de dosis nauwgezet op. Het kan helpen als u vrienden of familie vraagt om alert te zijn op bovengenoemde tekenen en symptomen. Neem contact op met uw arts als u dergelijke symptomen krijgt.

Waarop moet u letten met alcohol
Nadat u Ultiva toegediend kreeg, mag u geen alcohol drinken totdat u volledig bent hersteld.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal het voordeel voor u afwegen tegen het risico voor uw baby wanneer u dit geneesmiddel toegediend krijgt tijdens de zwangerschap.

Als u dit geneesmiddel krijgt tijdens weeën of vlak voor de bevalling, dan kan het invloed hebben op de ademhaling van uw baby. U en uw baby zullen gecontroleerd worden op tekenen van overmatige slaperigheid en ademhalingsproblemen.

U mag uw baby gedurende 24 uur nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen geen borstvoeding geven. Indien u tijdens deze periode melk produceert, moet u deze weggooien en niet aan uw baby geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
In geval van daghospitalisatie zal uw arts u zeggen hoelang u moet wachten voordat u het ziekenhuis mag verlaten of een auto mag besturen. Het kan gevaarlijk zijn om te snel na een operatie te rijden.

Ultiva bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Er wordt nooit van u verwacht dat u dit geneesmiddel bij uzelf toedient. Het zal altijd worden toegediend door een persoon die daarvoor is opgeleid.

Ultiva kan toegediend worden:
- als enkelvoudige injectie in een ader;
- als continue infusie in een ader. Daarbij wordt het geneesmiddel traag toegediend over langere tijd.

De wijze waarop het geneesmiddel wordt toegediend en de hoeveelheid die u krijgt toegediend, hangen af van:
- de operatie of behandeling op de Dienst Intensieve Zorgen die u ondergaat;
- hoe fel uw pijn is.

De dosis is anders van patiënt tot patiënt. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nier- of leverproblemen.

Na uw operatie
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als u pijn heeft. Als u pijn heeft na uw ingreep, kunnen zij u andere pijnstillers geven.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?
Als u te veel van Ultiva toegediend heeft gekregen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245).

4. Mogelijke bijwerkingen
Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties, waaronder anafylaxis: dit komt zelden voor (kan voorkomen bij tot 1 op 1.000 personen) bij mensen die Ultiva krijgen. Tekenen zijn:

- opgezette en jeukende huid *(netelroos)*
- gezwollen gezicht of mond (*angio-oedeem*) waardoor u moeilijk kunt ademen
- collaps

- **Ernstige allergische reacties kunnen zich ontwikkelen tot levensbedreigende anafylactische shock**; Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), waaronder verergering van allergische klachten, ernstige daling van de bloeddruk, snelle hartslag en/of flauwvallen.

- **Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van deze symptomen opmerkt.**

Zeer vaak gemelde bijwerkingen:
Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op 10 personen:**
- spierstijfheid (*spierrigiditeit*)
- lage bloeddruk (*hypotensie*)
- misselijkheid (*nausea*) of braken

Vaak gemelde bijwerkingen:
Deze kunnen voorkomen bij **tot 1 op 10 personen:**
- trage hartslag (*bradycardie*)
- zwakke ademhaling (*ademhalingsdepressie*)
- tijdelijke ademhalingsstilstand *(apneu)*
- jeuk
- hoest

Soms gemelde bijwerkingen:
Deze kunnen voorkomen bij **tot 1 op 100 personen:**
- zuurstofgebrek (*hypoxie*)
- constipatie

Zelden gemelde bijwerkingen:
Deze kunnen voorkomen bij **tot 1 op 1.000 personen**:
- trage hartslag (*bradycardie*) gevolgd door geen hartslag *(asystolie/hartstilstand)* bij patiënten die Ultiva krijgen samen met een of meerdere anesthetica

Andere bijwerkingen
Andere bijwerkingen kwamen voor bij een zeer klein aantal personen, maar hun precieze frequentie is onbekend:
- lichamelijke afhankelijkheid van Ultiva (*verslaving*) of de nood aan met de tijd stijgende dosissen om hetzelfde effect te krijgen (*gewenning*)
- toevallen (*stuipen*)
- een soort onregelmatige hartslag (*atrioventriculair blok*)
- onregelmatige hartslag (*aritmie*)
- onthoudingssyndroom (kan tot uiting komen door het optreden van de volgende bijwerkingen: verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, gevoel van rusteloosheid of opwinding en onrust (agitatie), misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, onvrijwillig beven (tremor) en zweten)

Bijwerkingen die u kunt krijgen na uw operatie
Vaak voorkomende bijwerkingen
- rillen
- hoge bloeddruk (*hypertensie*)

Soms voorkomende bijwerkingen
- pijn

Zelden voorkomende bijwerkingen

- zeer rustig of slaperig gevoel

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon en op de doos na Exp. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
Bewaren beneden 25°C.

Wanneer Ultiva klaargemaakt is, moet het onmiddellijk gebruikt worden. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts of verpleegkundige zal de resterende hoeveelheid geneesmiddel weggooien. Deze wordt dan op een verantwoorde manier vernietigd en komt niet in het milieu terecht.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking met deze bijsluiter.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is remifentanilhydrochloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn glycine, zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (kan indien nodig gebruikt worden voor pH-aanpassing).
- Na reconstitutie volgens instructies bevat elke ml 1 mg remifentanil.

Hoe ziet Ultiva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ultiva is beschikbaar in de volgende sterktes:
- 1 mg Ultiva is een steriel, niet-pyrogeen, bewaarmiddelvrij, wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie, in 3ml glazen injectieflacon.
- 2 mg Ultiva is een steriel, niet-pyrogeen, bewaarmiddelvrij, wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie, in 5ml glazen injectieflacon.
- 5 mg Ultiva is een steriel, niet-pyrogeen, bewaarmiddelvrij, wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie, in 10ml glazen injectieflacon.

Het poeder wordt vóór toediening gemengd met een geschikte vloeistof (zie *Informatie bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* voor aanvullende informatie). Na menging vormt Ultiva een heldere en kleurloze oplossing.
Elke sterkte van Ultiva wordt geleverd in dozen met 5 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland.

Fabrikanten
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italië

Aspen Pharma Ireland Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,
Dublin 24
Ierland

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A.
Via Fosse Ardeatine, 2
20050 Liscate (MI)
Italië

Afleveringswijze
Op medisch voorschrift.

Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

Ultiva 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie	BE181937
Ultiva 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie	BE181912
Ultiva 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie	BE181921

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:
Ultiva: Oostenrijk, België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Portugal, Spanje

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 11/2023.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Luxemburg
Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +32 24 009 864 (BE)/+35 227 861 279 (LU)

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voor gedetailleerde informatie, zie de Samenvatting van de productkenmerken van Ultiva.

Dosering en wijze van toediening

Ultiva mag uitsluitend worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies, en door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen van krachtige opioïden te herkennen en te behandelen (inclusief respiratoire en cardiale reanimatie). Dergelijke opleiding moet het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling omvatten.

Continue infusie van Ultiva moet d.m.v. een gekalibreerde infusiepomp worden toegediend in een snellopende intraveneuze infusielijn of een speciaal daarvoor bestemde intraveneuze infusielijn. Deze infusielijn dient op of dicht bij de veneuze canule te worden aangesloten en gevuld om de mogelijke dode ruimte tot een minimum te herleiden (voor bijkomende informatie zie *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies* en rubriek 6.6 van de Samenvatting van de productkenmerken voor tabellen met voorbeelden van infuussnelheden volgens het lichaamsgewicht die kunnen helpen bij het aanpassen van de dosering van Ultiva aan de anesthesiebehoeften van de patiënt).

Ultiva kan ook worden toegediend middels 'Target Controlled Infusion' (TCI) met een goedgekeurde infusiepomp die beschikt over het farmacokinetiekmodel van Minto met als covariabelen leeftijd en 'Lean Body Mass' (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Voorzichtigheid is geboden teneinde blokkade of onderbreking van de infusielijn te voorkomen en om de lijn na gebruik van Ultiva voldoende te spoelen om resterende Ultiva na gebruik te verwijderen (zie *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Ultiva is uitsluitend voor intraveneus gebruik en mag niet worden toegediend als epidurale of intrathecale injectie (zie *Contra-indicaties*).

Verdunning
Ultiva mag na reconstitutie verder verdund worden. Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies*.

Voor handmatig gecontroleerde infusie kan Ultiva verdund worden tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen verdunning voor volwassenen en 20 tot 25 microgram/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

Voor TCI bedraagt de aanbevolen verdunning van Ultiva 20 tot 50 microgram/ml.

<u>Algemene anesthesie</u>

Toediening van Ultiva moet individueel worden aangepast volgens de reactie van de patiënt.

Volwassenen

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 1 geeft de aanvangssnelheid van de injectie/infusie en de dosisspreiding weer.

Tabel 1. Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

INDICATIE	BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE (microgram/kg/min)	
		Aanvangs-snelheid	Dosisspreiding
Inductie van de anesthesie	1 (over minimaal 30 seconden toedienen)	0,5 tot 1	-
Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd:		0,4	
• lachgas N_2O (66%)	0,5 tot 1	0,25	0,1 tot 2
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	0,5 tot 1	0,25	0,05 tot 2
• propofol (aanvangsdosis 100 microgram/kg/min)	0,5 tot 1		0,05 tot 2

Indien Ultiva als langzame bolusinjectie wordt gegeven, dient de injectie over minimaal 30 seconden te worden toegediend.

Bij de hierboven vermelde aanbevolen doses vermindert remifentanil significant de hoeveelheid hypnotica die nodig is om de anesthesie te onderhouden. Derhalve dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals in de bovenstaande tabel wordt aanbevolen om toename van de hemodynamische effecten, zoals hypotensie en bradycardie, te vermijden (zie de rubriek *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Bij gebrek aan gegevens kunnen geen doseringsaanbevelingen gegeven worden voor gelijktijdige toediening van Ultiva en andere dan de in Tabel 1 vermelde hypnotica.

Inductie van de anesthesie: Voor inductie van de anesthesie dient Ultiva te worden toegediend met een standaarddosis van een hypnoticum, zoals propofol, thiopental of isofluraan. Ultiva kan worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 1 microgram/kg/min, met of zonder een initiële langzame bolusinjectie van 1 microgram/kg, toegediend over minimaal 30 seconden. Indien de endotracheale intubatie na meer dan 8 tot 10 minuten na de start van de infusie van Ultiva plaatsvindt, is een bolusinjectie niet noodzakelijk.

Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd: In functie van de toegepaste anesthesietechniek dient de infusiesnelheid van Ultiva na endotracheale intubatie verminderd te worden, zoals aangegeven in Tabel 1. Omwille van het snel intredende effect en de korte werkingsduur van Ultiva kan de toedieningssnelheid gedurende de anesthesie om de 2 tot 5 minuten opgetitreerd worden in stappen van 25% tot 100% en neergetitreerd worden in stappen van 25% tot 50% om het gewenste μ-opioïde effect te verkrijgen. In geval van lichte anesthesie kan om de 2 tot 5 minuten een aanvullende langzame bolusinjectie worden gegeven.

Anesthesie bij patiënten die werden verdoofd bij spontane ademhaling met een beveiligde luchtweg (bijvoorbeeld: anesthesie met een larynxmasker): Bij patiënten die werden verdoofd bij spontane ademhaling met een beveiligde luchtweg, is het niet ongewoon dat ademhalingsdepressie optreedt. Speciale zorg is noodzakelijk om de dosis aan te passen aan de behoefte van de patiënt en

ondersteuning van de ademhaling kan nodig zijn. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor een aanvullende analgesie bij patiënten die werden verdoofd bij spontane ademhaling is 0,04 microgram/kg/min met titratie op geleide van het effect. Infusiesnelheden in een bereik van 0,025 - 0,1 microgram/kg/min zijn onderzocht.

Bolusinjecties worden niet aanbevolen bij patiënten die werden verdoofd bij spontane ademhaling.

Ultiva mag niet als analgeticum worden gebruikt voor ingrepen waarbij de patiënt bewust blijft of geen ondersteuning van de ademhaling krijgt.

Gelijktijdig toegediende medicatie: Remifentanil verlaagt de voor anesthesie benodigde hoeveelheid of dosis inhalatie-anesthetica, hypnotica en benzodiazepines (zie rubriek *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*).

De dosis van isofluraan, thiopental, propofol en temazepam wordt met meer dan 75% verminderd bij gelijktijdig gebruik met remifentanil.

Aanbevelingen voor het beëindigen/voortzetten van de toediening in de postoperatieve periode vlak na de operatie: Vanwege het zeer snel verdwijnen van het effect van Ultiva is er 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig. Patiënten die een operatie ondergaan waarvoor postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór beëindiging van Ultiva analgetica te krijgen. Er moet voldoende tijd worden voorzien om het therapeutisch effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum moet aangepast worden aan het type operatie en de verwachte mate van postoperatieve zorg.

Indien de langer werkende analgesie niet vlak voor het einde van de operatie werd ingesteld, kan het nodig zijn Ultiva verder toe te dienen om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat het langer werkende analgeticum een maximaal effect heeft bereikt.

Richtlijnen voor het gebruik bij kunstmatig beademde patiënten op de dienst Intensieve Zorgen worden gegeven in de rubriek *Gebruik op de dienst Intensieve Zorgen.*

Bij patiënten die spontaan ademhalen dient de infusiesnelheid van Ultiva in eerste instantie te worden verlaagd tot 0,1 microgram/kg/min. De infusiesnelheid kan vervolgens om de 5 minuten worden verhoogd of verlaagd met stappen van maximaal 0,025 microgram/kg/min om een evenwicht te bereiken tussen de mate van analgesie en de ademhalingsfrequentie van de patiënt. Ultiva mag uitsluitend worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies en dient te gebeuren onder scherp toezicht van personen die speciaal zijn opgeleid om de respiratoire effecten van krachtige opioïden te herkennen en te behandelen.

Het gebruik van bolusinjecties van Ultiva voor het behandelen van pijn tijdens de postoperatieve periode wordt niet aanbevolen bij patiënten die spontaan ademhalen.

Toediening middels Target-Controlled Infusion (TCI)

Inductie en onderhoud van anesthesie bij beademde patiënten: Ultiva TCI moet gebruikt worden in combinatie met een intraveneus of inhalatiehypnoticum gedurende de inductie en het onderhoud van de anesthesie bij beademde volwassen patiënten (zie Tabel 1). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen worden bereikt met richtconcentraties remifentanil in het bloed van 3 tot 8 nanogram/ml. Ultiva dient te worden getitreerd naar de respons van de individuele patiënt. Voor zeer stimulerende chirurgische ingrepen kan een richtconcentratie in het bloed tot 15 nanogram/ml nodig zijn.

Bij de hierboven aanbevolen doseringen vermindert remifentanil aanzienlijk de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is. Daarom dienen isofluraan en propofol zoals hierboven aanbevolen te worden toegediend om toename van de hemodynamische effecten, zoals hypotensie en bradycardie, te voorkomen (zie Tabel 1 en de rubriek *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor informatie over de bloedconcentraties remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie rubriek 6.6 van de Samenvatting van de productkenmerken, Tabel 11.

De toediening van Ultiva middels TCI voor anesthesie bij spontane ademhaling wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

Aanbevelingen voor het beëindigen/voortzetten van de toediening in de postoperatieve periode vlak na de operatie: Wanneer aan het einde van de chirurgische handeling de TCI infusie van Ultiva wordt gestaakt of de richtconcentratie wordt verminderd, keert de spontane ademhaling meestal weer bij een berekende remifentanilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 nanogram/ml. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te worden vóór beëindiging van de chirurgische handeling (zie de rubriek *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie – Richtlijnen voor het beëindigen*).
De toediening van Ultiva middels TCI voor de behandeling van postoperatieve pijn wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar)

Gelijktijdige toediening van Ultiva en een intraveneus anestheticum voor de inductie van anesthesie werd niet in detail onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen. Omdat Ultiva TCI niet bij kinderen is bestudeerd, kan bij deze patiënten de toediening van Ultiva door TCI niet worden aanbevolen. Onderstaande doses Ultiva worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie:

Tabel 2. Doseringsrichtlijnen voor pediatrische patiënten (1-12 jaar)

GELIJKTIJDIG TOEGEDIEND ANESTHETICUM*	BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE (microgram/kg/min)	
		Aanvangs-snelheid	Typische onderhoudssnelheden
• halothaan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 1,3
• sevofluraan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 0,9
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 tot 0,9

*gelijktijdig toegediend met een mengsel van lachgas:zuurstof in een verhouding van 2:1

Wanneer Ultiva als bolusinjectie wordt toegediend, dient de injectie over minimaal 30 seconden te worden gegeven. Als de bolusinjectie niet gelijktijdig met de start van de infusie wordt toegediend, mag de ingreep niet worden gestart tot minstens 5 minuten na de aanvang van deze Ultiva-infusie. Voor toediening van enkel lachgas (70%) met Ultiva bedraagt de typische onderhoudssnelheid bij continue infusie 0,4 tot 3 microgram/kg/min. Gegevens voor volwassenen suggereren dat 0,4 microgram/kg/min een gepaste aanvangssnelheid is, alhoewel dit niet als zodanig is bestudeerd. Kinderen dienen te worden opgevolgd en de dosis dient te worden getitreerd tot een diepte van de anesthesie passend bij de ingreep.

Gelijktijdig toegediende medicatie: Bij de hierboven vermelde aanbevolen doses vermindert remifentanil significant de hoeveelheid hypnotica die nodig is om de anesthesie te onderhouden. Derhalve dienen isofluraan, halothaan en sevofluraan te worden toegediend zoals in bovenstaande tabel wordt aanbevolen om toename van de hemodynamische effecten, zoals hypotensie en bradycardie, te vermijden. Bij gebrek aan gegevens kunnen geen doseringsaanbevelingen gegeven worden voor gelijktijdige toediening van remifentanil en andere dan de in de tabel vermelde hypnotica (zie de rubriek *Volwassenen - Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Aanbevelingen voor het beleid bij de patiënt in de postoperatieve periode onmiddellijk na de operatie

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd: Vanwege het zeer snel verdwijnen van het effect van Ultiva is er 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig. Patiënten die een operatie ondergaan en waarvoor postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór beëindiging van Ultiva analgetica te krijgen. Er moet voldoende tijd worden voorzien om het therapeutisch effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum/de analgetica, de dosis en het tijdstip van toediening moeten op voorhand worden gepland en individueel worden aangepast in functie van het type operatie en de mate van postoperatieve zorg die wordt verwacht (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Pasgeborenen/zuigelingen (jonger dan 1 jaar)

Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met remifentanil bij neonaten en zuigelingen (leeftijd jonger dan 1 jaar; zie rubriek 5.1 van de Samenvatting van de productkenmerken). Het farmacokinetisch profiel van remifentanil bij pasgeborenen/zuigelingen jonger dan 1 jaar is na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht vergelijkbaar met dat van volwassenen (zie rubriek 5.2 van de Samenvatting van de productkenmerken). Omdat er echter onvoldoende klinische gegevens zijn, wordt de toediening van Ultiva niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Gebruik voor totale intraveneuze anesthesie (TIVA): Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met remifentanil voor TIVA bij zuigelingen (zie rubriek 5.1 van de Samenvatting van de productkenmerken). Er zijn echter onvoldoende klinische gegevens om doseringsaanbevelingen te doen.

Anesthesie bij hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 3. Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

INDICATIE	BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE (microgram/kg/min)	
		Aanvangssnelheid	Typische infusiesnelheden

Intubatie	Niet aanbevolen	1	-
Onderhoud van de anesthesie • isofluraan (aanvangsdosis 0,4 MAC) • propofol (aanvangsdosis 50 microgram/kg/min)	0,5 tot 1 0,5 tot 1	 1 1	 0,003 tot 4 0,01 tot 4,3
Voortzetting van postoperatieve analgesie, vóór extubatie	Niet aanbevolen	1	0 tot 1

Inductie van de anesthesie: Na toediening van een hypnoticum om bewustzijnsverlies te bewerkstelligen, dient Ultiva te worden toegediend met een initiële infusiesnelheid van 1 microgram/kg/min. Het gebruik van bolusinjecties van Ultiva tijdens inductie bij patiënten die hartchirurgie ondergaan, wordt niet aanbevolen. Minstens 5 minuten dienen te verlopen na de start van de infusie alvorens een endotracheale intubatie kan plaatsvinden.

Onderhoud van de anesthesie: Na endotracheale intubatie dient de infusiesnelheid te worden getitreerd in functie van de behoefte van de patiënt. Indien noodzakelijk kunnen aanvullende langzame bolusdoses worden toegediend. Patiënten met een verhoogd cardiaal risico, zoals patiënten met een slechte ventrikelfunctie of patiënten die een hartklepoperatie ondergaan, dienen een maximum bolusdosis van 0,5 microgram/kg toegediend te krijgen. Deze doseringsaanbevelingen zijn ook van toepassing tijdens hypotherme cardiopulmonaire bypass (zie rubriek 5.2 van de Samenvatting van de productkenmerken).

Gelijktijdig toegediende medicatie: Bij de hierboven aanbevolen doses vermindert remifentanil significant de hoeveelheid hypnotica die nodig is om de anesthesie te onderhouden. Derhalve dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals in de bovenstaande tabel wordt aanbevolen om toename van de hemodynamische effecten, zoals hypotensie en bradycardie, te vermijden. Bij gebrek aan gegevens kunnen geen doseringsaanbevelingen gegeven worden voor gelijktijdige toediening van remifentanil en andere dan de in de tabel vermelde hypnotica (zie de rubriek *Volwassenen - Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Aanbevelingen voor het postoperatief beleid

Voortzetting van Ultiva om postoperatief analgesie te geven vóór extubatie: Het wordt aanbevolen de infusiesnelheid van Ultiva gedurende het overbrengen van patiënten naar de ontwaakkamer op de laatste intra-operatieve snelheid te houden. Wanneer patiënten in deze kamer zijn aangekomen, dient het niveau van analgesie en sedatie van de patiënt nauwgezet te worden gevolgd en dient de infusiesnelheid van Ultiva te worden afgestemd op de individuele behoefte van de patiënt (zie de rubriek *Gebruik op de dienst Intensieve Zorgen* voor nadere informatie over de behandeling van patiënten op de dienst Intensieve Zorgen).

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd: Vanwege het zeer snel verdwijnen van het effect van Ultiva is er 5 à 10 minuten na de beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig. Alvorens de toediening van Ultiva wordt stopgezet, dienen aan de patiënt andere analgetica en sedativa te worden toegediend. Deze middelen dienen voldoende op voorhand te worden toegediend zodat het therapeutisch effect tijdig kan intreden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel/de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen, alvorens de patiënt van de beademing wordt afgehaald.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening van Ultiva: Door de snelle beëindiging van het effect van Ultiva zijn hypertensie, rillingen en pijn onmiddellijk na het stopzetten van Ultiva gemeld bij patiënten die hartchirurgie hebben ondergaan (zie rubriek 4 *Mogelijke bijwerkingen* in de

patiëntenbijsluiter). Om het risico hierop te beperken, dient adequate alternatieve analgesie te worden ingesteld (zie hierboven) alvorens de Ultiva infusie wordt beëindigd. De infusiesnelheid dient met tussentijden van ten minste 10 minuten en in stappen van 25% te verminderen, totdat die infusie is beëindigd.

Als een patiënt van kunstmatige beademing wordt gehaald, mag de Ultiva infusie niet worden opgedreven en mag enkel neertitratie plaatsvinden, zo nodig aangevuld met andere analgetica. Het is aanbevolen hemodynamische veranderingen zoals hypertensie en tachycardie te behandelen met passende alternatieve middelen.

Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het schema voor overgang naar alternatieve analgesie dient de patiënt nauwgezet te worden gevolgd. Het voordeel van het geven van aangepaste postoperatieve analgesie moet altijd worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze middelen.

Toediening door Target-Controlled Infusion

Inductie en onderhoud van anesthesie: Ultiva TCI dient begeleid door een intraveneus of inhalatiehypnoticum te worden gebruikt gedurende inductie en onderhoud van anesthesie bij beademde volwassen patiënten (zie Tabel 3). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor hartchirurgie worden bereikt met de hoogste richtconcentraties remifentanil in het bloed die voor algemene chirurgische procedures worden gebruikt. In klinisch onderzoek zijn na titratie van remifentanil in functie van de individuele respons van de patiënt bloedconcentraties gebruikt, gaande tot 20 nanogram/ml. Bij de hierboven aanbevolen doseringen vermindert remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is aanzienlijk. Daarom dienen isofluraan en propofol zoals aanbevolen toegediend te worden om toename van de hemodynamische effecten, zoals hypotensie en bradycardie, te voorkomen (zie Tabel 3 en de rubriek *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor informatie over de bloedconcentraties remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie rubriek 6.6 van de Samenvatting van de productkenmerken, Tabel 11.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie: Wanneer aan het einde van de chirurgische handeling de infusie van Ultiva wordt gestaakt of de targetconcentratie wordt verminderd, keert de spontane ademhaling meestal bij een berekende remifentanilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 nanogram/ml terug. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te zijn vóór beëindiging van de chirurgische handeling (zie de rubriek *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie - Richtlijnen voor het beëindigen*).

De toediening van Ultiva middels TCI voor de behandeling van postoperatieve pijn wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens om een dosering te kunnen aanbevelen voor gebruik tijdens hartchirurgie.

Gebruik op de dienst Intensieve Zorgen

Volwassenen

Ultiva kan gebruikt worden als een analgeticum bij kunstmatig beademde patiënten op de dienst Intensieve Zorgen. Zo nodig kunnen sedativa worden toegevoegd.

De veiligheid en doeltreffendheid van Ultiva bij kunstmatig beademde patiënten op de Dienst Intensieve Zorgen is in goed gecontroleerde klinische studies vastgesteld voor een tijdsduur gaande tot drie dagen (zie de rubriek *Patiënten op de dienst Intensieve Zorgen met een verminderde nierfunctie* en rubriek 5.2 van de Samenvatting van de productkenmerken). Daarom wordt het gebruik van Ultiva niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen.

Ultiva TCI is niet bestudeerd bij patiënten op de Dienst Intensieve zorgen en daarom wordt de toediening van Ultiva door TCI bij deze patiënten niet aanbevolen.

Bij volwassenen is het aanbevolen Ultiva te starten met een infusiesnelheid van 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/u) tot 0,15 microgram/kg/min (9 microgram/kg/u). De infusiesnelheid dient getitreerd te worden in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/u) om de gewenste mate van analgesie te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. De patiënt dient regelmatig opgevolgd te worden en de infusiesnelheid van Ultiva indien nodig aangepast. Wanneer een infusiesnelheid van 0,2 microgram/kg/min (12 microgram/kg/u) bereikt is en sedatie nodig is, is het aanbevolen met de toediening van een geschikt sedativum te starten (zie hieronder). De dosering van het sedativum dient getitreerd te worden om de gewenste diepte van sedatie te bereiken. Verdere verhoging van de infusiesnelheid van Ultiva kan in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/u) gebeuren, indien aanvullende analgesie vereist is.

Tabel 4 geeft een overzicht van de aanvangssnelheid van de infusie en de gebruikelijke dosisspreiding voor analgesie bij individuele patiënten:

Tabel 4. Doseringsrichtlijn voor het gebruik van Ultiva op de dienst intensieve zorgen

CONTINUE INFUSIE microgram/kg/min (microgram/kg/u)	
Aanvangssnelheid	Doseringsinterval
0,1 (6) tot 0,15 (9)	0,006 (0,38) tot 0,74 (44,6)

Bolusdoses Ultiva worden niet aanbevolen voor patiënten op de dienst Intensieve Zorgen.

Het gebruik van Ultiva zal de doseringsvereisten van elk gelijktijdig gebruikt sedativum verminderen. Gebruikelijke aanvangsdoseringen van sedativa worden, indien nodig, gegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Aanbevolen aanvangsdosis sedativa, indien nodig:

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusie (mg/kg/u)
Propofol Midazolam	tot 0,5 tot 0,03	0,5 0,03

Om de betreffende middelen afzonderlijk te kunnen titreren, mogen sedativa niet als één mengsel in dezelfde infuuszak worden bereid.

Aanvullende analgesie voor beademde patiënten die pijnlijke manipulaties ondergaan: Een verhoging van de bestaande Ultiva infusiesnelheid kan nodig zijn om aanvullende analgetische dekking te geven aan beademde patiënten die stimulerende en/of pijnlijke behandelingen ondergaan, zoals endotracheale aspiratie, wondbehandeling en fysiotherapie. Het is aanbevolen een Ultiva infusiesnelheid van minstens 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/u) minimaal 5 minuten vóór aanvang van de stimulerende procedure te handhaven. Verdere doseringsaanpassingen kunnen om de 2 tot 5 minuten, in stappen van

25%–50% gemaakt worden in anticipatie of in respons op de behoefte aan aanvullende analgesie. Een gemiddelde infusiesnelheid van 0,25 microgram/kg/min (15 microgram/kg/u), met een maximum van 0,74 microgram/kg/min (45 microgram/kg/u) is toegediend om te voorzien in aanvullende analgesie gedurende stimulerende manipulaties.

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd: Vanwege het zeer snel verdwijnen van het effect van Ultiva is er binnen 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening van Ultiva geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig, ongeacht de duur van de infusie. Bij toediening van Ultiva dient men de mogelijkheid van tolerantie en hyperalgesie te overwegen. Daarom dient men vóór beëindiging van Ultiva de patiënt alternatieve analgetica en sedativa te geven om hyperalgesie en hiermee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te voorkomen. Deze middelen moeten voldoende vroeg gegeven worden zodat ze hun therapeutisch effect bereiken. Voor de alternatieve analgesie kan men gebruikmaken van langwerkende orale, intraveneuze of regionale analgetica die door de verpleging of de patiënt worden gecontroleerd. Deze middelen dienen altijd naar de behoefte van de individuele patiënt te worden getitreerd terwijl de infusie van Ultiva wordt verminderd. De keuze van de medicatie, de dosering en het tijdstip van toediening moeten vooraf gepland worden alvorens de toediening van Ultiva te beëindigen.

De mogelijkheid bestaat dat zich met de tijd een fenomeen van tolerantie ontwikkelt bij langdurige toediening van μ-opioïde agonisten.

Richtlijnen voor extubatie en het beëindigen van de toediening van Ultiva: Om zeker te zijn van een rustig ontwaken na toediening van Ultiva wordt aanbevolen de infusiesnelheid van Ultiva in stappen te titreren tot 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/u) over een periode tot 1 uur voorafgaand aan extubatie.

Na extubatie dient met tussentijden van minstens 10 minuten de infusiesnelheid in stappen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie wordt beëindigd. Tijdens het ontwennen van de patiënt van de beademing mag de Ultiva infusiesnelheid niet worden verhoogd en enkel worden neergetitreerd, zo nodig aangevuld met andere analgetica.

Bij beëindiging van Ultiva dient de intraveneuze canule gespoeld of verwijderd te worden ter voorkoming van een accidentele toediening.

Bij toediening van morfineachtige derivaten om naar een alternatieve analgesie over te schakelen moeten de patënten aandachtig opgevolgd worden. Het voordeel van een optimale postoperatieve pijnbehandeling moet steeds afgewogen worden tegenover het mogelijke risico van ademhalingsonderdrukking in verband met deze middelen.

Pediatrische patiënten op de dienst Intensieve Zorgen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen.

Patiënten op de dienst Intensieve Zorgen met een verminderde nierfunctie

Er zijn geen aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie, inclusief nierdialysepatiënten. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is echter verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2 van de Samenvatting van de productkenmerken).

Bijzondere patiëntengroepen

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Algemene anesthesie: Aangezien ouderen gevoeliger zijn voor farmacologische effecten van remifentanil bedraagt de aanvangsdosis van remifentanil bij patiënten ouder dan 65 jaar de helft van de aanbevolen dosis bij volwassenen. Hierna kan de dosis worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt. Deze dosisaanpassing is van toepassing op alle fasen van de anesthesie, waaronder inductie, onderhoud en postoperatieve analgesie onmiddellijk na de operatie.

Vanwege de hogere gevoeligheid van ouderen voor Ultiva bedraagt de initiële richtconcentratie bij toediening van Ultiva middels TCI aan deze populatie 1,5 tot 4 nanogram/ml, met een daaropvolgende titratie naar respons.

Anesthesie bij hartchirurgie: er is geen vermindering van de aanvangsdosis vereist (zie de rubriek *Anesthesie bij hartchirurgie*)

Dienst Intensieve Zorgen: er is geen vermindering van de aanvangsdosis vereist (zie de rubriek *Gebruik op de dienst Intensieve Zorgen*).

Patiënten met overgewicht

Bij toediening door handmatig gecontroleerde infusie wordt aanbevolen om bij patiënten met overgewicht de Ultiva dosering te verminderen en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanil beter overeenkomen met het ideale lichaamsgewicht dan met het werkelijke lichaamsgewicht.

Bij het berekenen van de Lean Body Mass (LBM) die in het Mintomodel wordt gebruikt, wordt de LBM bij vrouwen met een Body Mass Index (BMI) hoger dan 35 kg/m^2 en mannen met een BMI hoger dan 40 kg/m^2 waarschijnlijk onderschat. Om bij deze patiënten onderdosering te voorkomen, dient Ultiva TCI zorgvuldig naar de individuele respons te worden getitreerd.
Verminderde nierfunctie:
Op basis van de tot op heden uitgevoerde onderzoeken is een dosisaanpassing bij patiënten met een verminderde nierfunctie, inclusief patiënten op de dienst Intensieve Zorgen, niet noodzakelijk.

Verminderde leverfunctie:
Uit studies met een beperkt aantal patiënten met een verminderde leverfunctie blijkt dat er geen aanleiding is tot speciale doseringsaanbevelingen. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kunnen echter iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie door remifentanil (zie *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*). Deze patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd en de dosis remifentanil dient te worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt.

Neurochirurgie:
Beperkte klinische ervaring bij patiënten die een neurochirurgische ingreep hebben ondergaan, toont aan dat er geen specifieke doseringsaanbevelingen noodzakelijk zijn.

Patiënten met ASA III/IV-status:
Algemene anesthesie**:** Aangezien het te verwachten is dat de hemodynamische effecten van krachtige opioïden meer uitgesproken zijn bij patiënten met een ASA III/IV-status, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Ultiva bij deze groep patiënten. Vermindering van de aanvangsdosis en verdere titratie naargelang het effect wordt derhalve aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een dosisaanbeveling te doen bij kinderen.

Bij toediening van Ultiva middels TCI bij patiënten met ASA III/IV-status moet bij aanvang een lagere richtconcentratie gebruikt worden (1,5 à 4 nanogram/ml) met nadien titratie in functie van de respons.

Anesthesie bij hartchirurgie: Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie de rubriek *Anesthesie bij hartchirurgie*).

Contra-indicaties

Aangezien de formulering glycine bevat, is Ultiva gecontra-indiceerd voor epiduraal en intrathecaal gebruik (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken).

Ultiva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of andere fentanylanalogen of voor een van de in rubriek 6.1 van de Samenvatting van de productkenmerken vermelde hulpstoffen.

Ultiva mag niet als enig inductiemiddel gebruikt worden bij de inductie van de anesthesie.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ultiva mag uitsluitend worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies. Ultiva mag uitsluitend worden toegediend door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen van krachtige opioïden (inclusief respiratoire en cardiale reanimatie) te herkennen en te behandelen. Dergelijke opleiding behelst het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling. Het gebruik van Ultiva bij kunstmatig beademde patiënten op de dienst Intensieve Zorgen wordt niet aanbevolen voor een behandelingsperiode langer dan 3 dagen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor opiaten van een andere klasse kunnen een overgevoeligheidsreactie vertonen na toediening van Ultiva. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Ultiva bij die patiënten (zie *Contra-indicaties*).

Snelle beëindiging van het effect / overgang naar een alternatieve analgesie

Vanwege het zeer snel verdwijnen van het effect van Ultiva is er 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig. Patiënten die een operatie ondergaan waarvoor postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór beëindiging van Ultiva analgetica te krijgen. Bij gebruik op de afdeling Intensieve Zorgen dient men de mogelijkheid van tolerantie, hyperalgesie en de hiermee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te overwegen. Alvorens de toediening van Ultiva te beëindigen, moet de patiënt alternatieve analgetica en sedativa krijgen. Er moet voldoende tijd worden voorzien om het therapeutisch effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum/de analgetica, de dosis en het tijdstip van toediening moeten op voorhand gepland worden en individueel worden aangepast aan het type operatie en de verwachte mate van postoperatieve zorg. Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het schema voor overgang naar alternatieve analgesie, dient het voordeel van aangepaste postoperatieve analgesie te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze middelen.

Het risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Ultiva en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig gebruik van deze sedativa uitsluitend worden voorgeschreven aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om Ultiva gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoiredepressie en sedatie. In dit verband wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren

dat zij alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*).

Stopzetting van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling. Na plotse stopzetting, en vooral na langdurige toediening van meer dan 3 dagen, zijn soms symptomen gemeld zoals tachycardie, hypertensie of agitatie. In dat geval is het heilzaam gebleken om de infusie opnieuw op te starten en geleidelijk aan stop te zetten. Het gebruik van Ultiva bij kunstmatig beademde patiënten op de dienst Intensieve Zorgen wordt niet aanbevolen voor een behandelingsperiode langer dan 3 dagen.

Spierrigiditeit - preventie en behandeling

Bij de aanbevolen dosering kan spierrigiditeit optreden. Net zoals bij andere opioïden is de incidentie van spierrigiditeit in verhouding met de dosis en de toedieningssnelheid. Derhalve moet een langzame bolusinjectie worden toegediend over meer dan 30 seconden.

Door remifentanil geïnduceerde spierrigiditeit moet worden behandeld in functie van de klinische toestand van de patiënt met de gepaste ondersteunende maatregelen. Overmatige spierrigiditeit die optreedt tijdens de inductie van de anesthesie dient te worden behandeld met een spierverslapper en/of toevoeging van een hypnoticum. Indien spierrigiditeit optreedt bij toepassing van remifentanil als analgeticum kan de toediening van remifentanil worden gestaakt of de toedieningssnelheid worden verlaagd. De spierrigiditeit verdwijnt binnen enkele minuten na stopzetting van de infusie van remifentanil. Als alternatief kan een opioïd antagonist worden toegediend; dit kan echter het analgetische effect van remifentanil omkeren of verzwakken.

Ademhalingsdepressie - preventie en behandeling

Zoals bij alle krachtige opioïden gaat een diepe analgesie gepaard met een duidelijke ademhalingsdepressie. Derhalve dient remifentanil alleen te worden toegepast in een omgeving met voorzieningen voor het monitoren en behandelen van een ademhalingsdepressie. Speciale zorg moet worden gegeven aan patiënten met een ademhalingsstoornis. Het optreden van een ademhalingsdepressie dient adequaat behandeld te worden, inclusief halvering van de infusiesnelheid of tijdelijk stopzetting van de infusie. In tegenstelling tot andere fentanylanalogen vertoont remifentanil, zelfs na verlengde toediening, geen terugkerende ademhalingsdepressie. Aangezien echter vele factoren het postoperatieve herstel kunnen beïnvloeden, is het belangrijk na te gaan of de patiënt bij volledig bewustzijn is en een adequate spontane ademhaling is bereikt alvorens de patiënt de ontwaakzaal verlaat.

Cardiovasculaire effecten:

Het risico van cardiovasculaire effecten, zoals hypotensie en bradycardie, die in zeldzame gevallen tot asystolie/hartstilstand kunnen leiden, (zie rubriek 4 van de patiëntenbijsluiter en *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*) kan beperkt worden door de infusiesnelheid van Ultiva of de dosis van gelijktijdig toegediende anesthetica te verminderen, of door het gebruik van i.v. vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica, naargelang aangewezen.

Verzwakte, hypovolemische, hypotensieve en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de cardiovasculaire effecten van remifentanil.

Accidentele toediening:

In de dode ruimte van de intraveneuze lijn en/of canule kan voldoende Ultiva achterblijven om ademhalingsdepressie, apneu en/of spierrigiditeit te veroorzaken indien de lijn wordt doorgespoeld

met intraveneuze vloeistoffen of met andere intraveneuze geneesmiddelen. Dit kan worden voorkomen door Ultiva toe te dienen via een snel lopende intraveneuze lijn of via een daarvoor speciaal bestemde intraveneuze lijn die wordt verwijderd als de toediening van Ultiva wordt beëindigd.

Pasgeborenen/zuigelingen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Ultiva bij pasgeborenen/zuigelingen jonger dan één jaar (zie *Dosering en wijze van toediening – Pasgeborenen/zuigelingen (jonger dan 1 jaar)* en rubriek 5.1 van de Samenvatting van de productkenmerken).

Tolerantie en opioïdengebruiksstoornis (overmatig gebruik en afhankelijkheid)

Herhaalde toediening van opioïden kan leiden tot tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD). Overmatig gebruik of opzettelijk misbruik van opioïden kan overdosering en/of overlijden tot gevolg hebben. De kans op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders, broers of zussen) van middelgebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Ultiva bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Remifentanil wordt niet gemetaboliseerd door plasmacholine-esterase en daarom worden er geen interacties verwacht met geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd.

Remifentanil reduceert, net zoals andere opioïden, de dosis van inhalatie en i.v. anesthetica en benzodiazepines die vereist zijn voor anesthesie zowel bij toediening middels handmatig gecontroleerde infusie als middels TCI (zie *Dosering en wijze van toediening*). Als de doses van gelijktijdig toegediende CZS-onderdrukkende geneesmiddelen niet worden verminderd, kunnen patiënten een toegenomen incidentie van bijwerkingen ervaren in verband met deze middelen.

Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen vergroot het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden vanwege de additief dempende werking op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te zijn (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*). Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.

Gelijktijdige toediening van remifentanil met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) kan het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, vergroten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van MAOI's. Irreversibele MAOI's dienen ten minste 2 weken voorafgaand aan het gebruik van remifentanil te worden stopgezet.

De cardiovasculaire effecten van Ultiva (hypotensie en bradycardie – zie rubriek 4 van de patiëntenbijsluiter en *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*) kunnen worden versterkt bij patiënten die gelijktijdig hartonderdrukkende geneesmiddelen krijgen, zoals bètablokkers en calciumantagonisten.

Het wordt aangeraden om alcoholische dranken te vermijden na toediening van Ultiva.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Ultiva mag uitsluitend gedurende de zwangerschap worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of remifentanil wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Aangezien fentanylanalogen in de humane moedermelk worden uitgescheiden en remifentanil-gebonden materiaal in de melk van ratten is aangetroffen na toediening van remifentanil, moeten moeders die borstvoeding geven de raad krijgen de borstvoeding te onderbreken tot 24 uren na toediening van remifentanil.

Bevalling en geboorte

Er zijn onvoldoende gegevens voorhanden om remifentanil aan te raden tijdens de bevalling en bij een keizersnede. Men weet dat remifentanil de placenta passeert en dat fentanylanalogen ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken bij het kind. Ingeval remifentanil desondanks wordt toegediend, dienen de patiënte en de pasgeborene gemonitord te worden op tekenen van overmatige sedatie of ademhalingsdepressie (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Overdosering

Net zoals alle krachtige opioïde analgetica zal een overdosis zich uiten in lijn met de farmacologisch voorspelbare werking van remifentanil. Door de zeer korte werkingsduur van Ultiva zijn de mogelijk schadelijke effecten als gevolg van een overdosering beperkt tot de periode onmiddellijk na toediening van het geneesmiddel. De reactie op het beëindigen van de toediening van het geneesmiddel treedt snel op en binnen 10 minuten wordt het niveau van de uitgangssituatie weer bereikt.

In geval van overdosering of een vermoeden van overdosering dienen de volgende maatregelen te worden genomen: stop de toediening van Ultiva, onderhoud een vrije luchtweg, start ondersteunende of gecontroleerde ademhaling met zuurstof en onderhoud de cardiovasculaire functies. Indien ademhalingsdepressie samengaat met spierrigiditeit, kan een spierverslapper nodig zijn om ondersteunende of gecontroleerde ademhaling te vergemakkelijken. Voor de behandeling van hypotensie kunnen intraveneuze oplossingen of vasopressieve middelen worden toegediend en andere ondersteunende maatregelen worden toegepast.

Intraveneuze toediening van een opioïdantagonist, zoals naloxon, kan worden toegediend als een specifiek antidotum om ernstige ademhalingsdepressie en spierrigiditeit te behandelen. Het is onwaarschijnlijk dat de duur van de ademhalingsdepressie ten gevolge van overdosering de werkingsduur van de opioïdantagonist zal overschrijden.

Gevallen van onverenigbaarheid

Ultiva mag alleen gereconstitueerd en verdund worden met de aanbevolen infusievloeistoffen (zie *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies*).

Het mag niet gereconstitueerd, verdund of gemengd worden met Ringerlactaat injectievloeistof of met een mengsel van Ringerlactaat injectievloeistof en 5% glucose injectievloeistof.

Ultiva mag niet met propofol in dezelfde infuuszak gemengd worden voorafgaand aan de toediening.

Het wordt niet aanbevolen om Ultiva via dezelfde lijn toe te dienen als bloed, serum of plasma omdat niet-specifieke esterasen in bloedproducten kunnen hydrolyseren tot inactieve metabolieten.

Voor toediening mag Ultiva niet worden gemengd met andere therapeutische middelen.

Houdbaarheid

Injectieflacons:
Injectieflacon 1 mg: 18 maanden
Injectieflacon 2 mg: 2 jaar
Injectieflacon 5 mg: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing bedraagt 24 uren bij 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de opslagtijd tijdens gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen normaal gezien niet langer zijn dan 24 uren bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie plaatsvond in gecontroleerde en gevalideerde, aseptische omstandigheden.

Verdunde oplossing:

Alle verdunde oplossingen van Ultiva injectie/infusie moeten onmiddellijk worden gebruikt. Elke ongebruikte rest verdunde oplossing moet weggegooid worden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ultiva dient voor intraveneus gebruik te worden bereid door toevoeging van 1, 2 of 5 ml verdunningsmiddel om een concentratie van 1 mg/ml remifentanil te bekomen. De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos en nagenoeg vrij van deeltjes. Na reconstitutie moet de oplossing visueel gecontroleerd worden (indien de verpakking het toelaat) op deeltjes, verkleuring of beschadiging van de verpakking. Gooi elke oplossing die dergelijke defecten vertoont weg. De gereconstitueerde oplossing is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij toediening middels handmatig gecontroleerde infusie mag Ultiva niet worden toegediend zonder verdere verdunning tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen verdunning voor volwassenen en 20-25 microgram/ml voor kinderen vanaf 1 jaar).

Bij toediening middels TCI mag Ultiva niet worden toegediend zonder verdere verdunning (de aanbevolen verdunning is 20 tot 50 microgram/ml).

De verdunning is afhankelijk van de technische capaciteit van de infusiepomp en de verwachte behoefte van de patiënt.

Eén van volgende IV infusievloeistoffen moet gebruikt worden voor verdunning:

Water voor injectie
5% glucose oplossing voor injectie
5% glucose oplossing voor injectie en 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie
0,9% natriumchloride oplossing voor injectie
0,45% natriumchloride oplossing voor injectie

Na verdunning moet de oplossing visueel gecontroleerd worden om na te gaan of de oplossing helder, kleurloos en vrij van deeltjes is en of de verpakking onbeschadigd is. Gebruik geen oplossing met dergelijke defecten.

Ultiva bleek verenigbaar met de volgende intraveneuze oplossingen indien het wordt toegediend in een lopende IV katheter met:

Ringerlactaat injectievloeistof
Ringerlactaat injectievloeistof en 5% glucose injectievloeistof

Ultiva bleek verenigbaar met propofol indien het wordt toegediend in een lopende IV katheter.