

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultiva 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie / infusie

Ultiva 2 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie / infusie

Ultiva 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie / infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ultiva 1 mg

1 injectieflacon bevat 1 mg remifentanil base (als hydrochloride)

Ultiva 2 mg

1 injectieflacon bevat 2 mg remifentanil base (als hydrochloride)

Ultiva 5 mg

1 injectieflacon bevat 5 mg remifentanil base (als hydrochloride)

Na reconstitutie bevat de oplossing 1 mg/ml, indien bereid zoals aanbevolen (zie rubriek 6.6)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.

Steriel, niet-pyrogeen, conserveermiddelvrij, wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ultiva is geïndiceerd als analgeticum voor gebruik tijdens inductie en/of onderhoud van algemene anesthesie.

Ultiva is geïndiceerd als analgeticum bij kunstmatig beademde patiënten van 18 jaar en ouder op de afdeling Intensieve Zorgen.

4.2 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 (zie rubriek 6.6).

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 rubriek 4.4).

Ultiva is uitsluitend voor intraveneus gebruik en mag niet worden toegediend als epidurale of intrathecale injectie (zie rubriek 4.3).

Verdunning

Ultiva mag na reconstitutie verder verdund worden. Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

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.

Algemene anesthesie

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:			
• Lachgas N ₂ O (66%)	0,5 tot 1	0,4	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	0,25	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 deze 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 ongevoel 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 tot 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: Remifentanyl verlaagt de voor anesthesie benodigde hoeveelheid of dosis inhalatie-anesthetica, hypnotica en benzodiazepines (zie rubriek 4.5).

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

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 deze 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 ademen.

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 deze rubriek *Algemene anesthesie*). 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 deze rubriek *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor informatie over de bloedconcentraties remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie rubriek 6.6, 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 deze rubriek *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie – Aanbevelingen voor 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. Doseringrichtlijnen voor pediatrische patiënten (1 tot 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 deze 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 4.4).

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). 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). 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). Er zijn echter onvoldoende klinische gegevens om doseringsaanbevelingen te doen.

Anesthesie bij hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 3. Doseringrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

INDICATIE	BOLUSINJECTIE	CONTINUE INFUSIE (microgram/kg/min)
-----------	---------------	--

	(microgram/kg)	Aanvangssnelheid	Typische infusiesnelheden
Intubatie	Niet aanbevolen	1	-
Onderhoud van de anesthesie			
• Isofluraan (aanvangsdosis: 0,4 MAC)	0,5 tot 1	1	0,003 tot 4
• Propofol (aanvangsdosis: 50 microgram/kg/min)	0,5 tot 1	1	0,01 tot 4,3
Voortzetting van post-operatieve 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 *Anesthesie bij hartchirurgie*).

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 4.8). 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, 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 bij handmatig gecontroleerde infusie - aanbevelingen 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). 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. Doseringrichtlijn 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	tot 0,5	0,5
Midazolam	tot 0,03	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. Na toediening van remifentanil dient men bij gebruik op de dienst Intensieve Zorgen rekening te houden met de mogelijkheid van hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 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 patiënten 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 pediatrische patiënten.

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).

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 Minto model wordt gebruikt, wordt de LBM bij vrouwen met een Body Mass Index (BMI) hoger dan 35 kg/m² en mannen met een BMI hoger dan 40 kg/m² 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 rubriek 4.4). 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*).

4.3 Contra-indicaties

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

Ultiva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere fentanylanalogen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 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 rubriek 4.3).

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 (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). 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 4.5).

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 rubrieken 4.5 en 4.8) 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 rubrieken 4.2 *Pasgeborenen / zuigelingen (jonger dan 1 jaar)* en 5.1).

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.

4.5 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 rubriek 4.2). 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 4.4). 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 4.4 en 4.8) 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.

4.6 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 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na anesthesie met remifentanil mag de patiënt geen auto besturen of machine bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten mogen worden hervat. Het wordt aangeraden de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen in verband met remifentanil zijn rechtstreekse gevolgen van de farmacologie van μ -opioïd agonisten. Deze bijwerkingen verdwijnen enkele minuten na het stopzetten of verminderen van de toedieningssnelheid van remifentanil. Volgende frequenties werden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<u>Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerking</u>
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	Zelden:	Allergische reacties, waaronder anafylaxis, werden gerapporteerd bij patiënten die remifentanil toegediend kregen in combinatie met een of meerdere anesthetica
	Niet bekend:	Anafylactische shock
<u>Psychische stoornissen</u>	Niet bekend:	Afhankelijkheid, onthoudingssyndroom
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak:	Skeletspierrigiditeit
	Zelden:	Sedatie (tijdens de ontwaakfase uit algemene anesthesie)
	Niet bekend:	Convulsies
<u>Hartaandoeningen</u>	Vaak:	Bradycardie
	Zelden:	Asystolie/hartstilstand, meestal voorafgegaan door bradycardie, werd gemeld bij patiënten die remifentanil toegediend kregen in combinatie met andere anesthetica
	Niet bekend:	Atrioventriculair blok, aritmie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Zeer vaak:	Hypotensie

	Vaak:	Postoperatieve hypertensie
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	Vaak:	Acute ademhalingsdepressie, apneu, hoest
	Soms:	Hypoxie
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak:	Nausea, braken
	Soms:	Constipatie
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Vaak:	Pruritus
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Vaak:	Postoperatief rillen
	Soms:	Postoperatieve pijn
	Niet bekend:	Gewenning

Stoppen van de behandeling

Na het plots stopzetten van remifentanil werden soms onttrekkingssymptomen gemeld, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie, in het bijzonder na gebruik langer dan 3 dagen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 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.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica. ATC-code: N01A H06.

Werkingsmechanisme

Remifentanil is een selectieve μ -opioïd agonist met een snelle aanvang van werking en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïd activiteit wordt tegengewerkt door narcotische antagonisten, zoals naloxon.

Farmacodynamische effecten

Histaminebepalingen bij patiënten en gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat de histaminespiegels niet toenemen na toediening van remifentanil in bolusinjecties tot 30 microgram/kg.

Neonaten/zuigelingen (jonger dan 1 jaar):

In een gerandomiseerde (ratio van 2:1, remifentanil:halothaan), open label, multicentrische studie met parallelle groepen bij 60 zuigelingen en neonaten \leq 8 weken oud (gemiddeld 5,5 weken) met een ASA status I-II die een pyloromyotomie ondergingen, was de werkzaamheid en veiligheid van remifentanil (toegediend als een 0,4 microgram/kg/min initiële continue infusie met extra dosis of verandering van de infusiesnelheid indien nodig) vergeleken met halothaan (toegediend aan 0,4% met een extra verhoging indien nodig). Onderhoud van de anesthesie werd bereikt door toevoeging van 70% stikstofoxide (N₂O) met 30% zuurstof. Hersteltijden waren beter in de remifentanilgroep dan in de halothaangroep (niet significant).

Gebruik bij totale intraveneuze anesthesie (TIVA) - kinderen van 6 maanden tot 16 jaar:

TIVA met remifentanil tijdens pediatrische chirurgie werd vergeleken met inhalatie-anesthesie in drie gerandomiseerde, open label studies. De resultaten zijn samengevat in onderstaande tabel.

Chirurgische interventie	Leeftijd (jaar), (N)	Studieconditie (onderhoud)	Extubatie (min) (gem. (SD))
Onderbuik/urologische chirurgie	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/u) + remifentanil (0,125 - 1,0 microgram/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalatie-anesthesie: sevofluraan (1,0 - 1,5 MAC) en remifentanil (0,125 - 1,0 microgram/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
NKO-chirurgie	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/u) + remifentanil (0,5 microgram/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalatie-anesthesie: desfluraan (1,3 MAC) en N ₂ O-mengsel	9,4 (2,9) Niet significant
Algemene of NKO-chirurgie	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 μ g/kg/min) + propofol (100 - 200 μ g/kg/min)	Vergelijkbare extubatietijden (gebaseerd op beperkte gegevens)
		Inhalatie-anaesthesie: sevofluraan (1 - 1,5 MAC) + N ₂ O-mengsel	

In de studie tijdens onderbuik-/urologische chirurgie waarin remifentanil/propofol met remifentanil/sevofluraan werd vergeleken, kwam hypotensie significant vaker voor met de combinatie remifentanil/sevofluraan, en bradycardie kwam significant vaker voor met de combinatie remifentanil/propofol. In de studie tijdens NKO-chirurgie waarin remifentanil/propofol met desfluraan/stikstofoxide werd vergeleken, werd een significant hogere hartslag gezien bij personen die desfluraan/stikstofoxide kregen, vergeleken met remifentanil/propofol en met basiswaarden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Eliminatie

Na toediening van de aanbevolen doses remifentanil bedraagt de effectieve halfwaardetijd 3 tot 10 minuten. De gemiddelde klaring bij jonge gezonde volwassenen bedraagt 40 ml/min/kg, het centrale verdelingsvolume is 100 ml/kg en het verdelingsvolume bij steady state 350 ml/kg.

Absorptie

De remifentanilspiegels in het bloed zijn voor de hele dosisspreiding evenredig aan de toegediende dosis. Elke toename van de infusiesnelheid met 0,1 microgram/kg/min geeft een toename van de remifentanilspiegel in het bloed met 2,5 nanogram/ml. Remifentanil wordt voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Remifentanil is een opioïd dat door esterasen wordt gemetaboliseerd en dat gevoelig is voor niet-specifieke esterasen in het bloed en in de weefsels. Metabolisatie van remifentanil leidt tot de vorming van een koolzuurmetaboliet waarvan de kracht bij honden overeenkomt met 1/4600 van die van remifentanil. Onderzoek bij de mens geeft aan dat alle farmacologische effecten kunnen worden toegewezen aan de moederverbinding.

De activiteit van deze metaboliet heeft derhalve geen klinische betekenis. De halfwaardetijd van deze metaboliet bij gezonde volwassenen is 2 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de tijd dat 95% van de primaire metaboliet van remifentanil door de nieren wordt geëlimineerd ongeveer 7 tot 10 uren. Remifentanil is geen substraat voor plasmacholine-esterasen.

Passage in de placenta en de moedermelk

Studies naar de passage doorheen de placenta bij ratten en konijnen tonen dat de jongen gedurende de groei en ontwikkeling worden blootgesteld aan remifentanil en/of zijn metabolieten. Bij zogende ratten wordt materiaal in verband met remifentanil in de moedermelk aangetroffen. In een klinische studie bij mensen was de concentratie remifentanil in het foetale bloed ongeveer 50% van de concentratie in het maternel bloed. De foetale arterio-veneuze verhouding van de remifentanilconcentratie is ongeveer 30%, wat aangeeft dat remifentanil in de pasgeborene wordt gemetaboliseerd.

Anesthesie bij hartchirurgie

De klaring van remifentanil is ongeveer 20% verminderd bij een hypotherme (28°C) cardiopulmonaire bypass. De verlaging van lichaamstemperatuur vermindert de eliminatieklaring met 3% per graad Celsius.

Verminderde nierfunctie

Het snelle bijkomen uit sedatie en analgesie na toediening van remifentanil wordt niet beïnvloed door de nierfunctie.

De farmacokinetiek van remifentanil is niet significant beïnvloed bij patiënten met verschillende mate van verminderde nierfunctie, zelfs niet na een toediening tot 3 dagen op de afdeling Intensieve Zorgen.

De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij sommige patiënten op de dienst Intensieve Zorgen met matig/ernstig verminderde nierfunctie kan de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet 250 maal de remifentanilconcentratie bij *steady state* overschrijden. De beschikbare klinische gegevens laten zien dat opstapeling van de metaboliet geen aanleiding geeft tot klinisch relevante μ -opioïde effecten, zelfs niet na het toedienen van remifentanilinfusies gedurende 3 dagen bij deze patiënten.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van Ultiva voor periodes langer dan 3 dagen.

Er zijn geen aanwijzingen dat remifentanil verwijderd wordt gedurende nierdialyse.

De carboxylzuurmetaboliet wordt gedurende hemodialyse met minstens 30% verwijderd.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van remifentanil wordt niet gewijzigd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie die wachten op een levertransplantatie of gedurende de anhepatische fase van een levertransplantatie. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kunnen iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie ten gevolge van remifentanil. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd en de dosis remifentanil moet worden getitreerd naar de individuele behoefte van de patiënt.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde klaring en het *steady state* distributievolume van remifentanil is hoger bij jongere kinderen en deze waarden nemen vervolgens af tot waarden van jonge gezonde volwassenen op de leeftijd van 17 jaar. De eliminatiehalfwaardetijd van remifentanil bij pasgeborenen is niet significant verschillend van deze bij jonge, gezonde volwassenen. Veranderingen van het analgetisch effect na veranderingen in de infusiesnelheid van remifentanil moeten snel zijn en gelijk aan deze bij jonge, gezonde volwassenen. Na correctie voor het lichaamsgewicht is de farmacokinetiek van de carboxylzuurmetaboliet bij kinderen van 2 tot 17 jaar vergelijkbaar met die van volwassenen.

Bejaarden

Vergeleken met jongere patiënten is de klaring van remifentanil bij ouderen (> 65 jaar) iets verminderd. De farmacodynamische activiteit van remifentanil neemt toe met de leeftijd. De EC_{50} van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een elektro-encefalogram (EEG) is bij ouderen 50% lager dan bij jongere patiënten. Daarom dient bij ouderen de aanvangsdosis remifentanil gehalveerd te worden en vervolgens voorzichtig naar de individuele behoefte van de patiënt getitreerd te worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net zoals enkele andere fentanylanalogen veroorzaakte remifentanil stijgingen van de actiepotentiaalduur (APD) in geïsoleerde Purkinjevezels van honden. Er waren geen effecten bij een concentratie van 0,1 micromolair (38 nanogram/ml). De effecten werden waargenomen bij een concentratie van 1 micromolair (377 nanogram/ml) en waren statistisch significant bij een concentratie van 10 micromolair (3770 nanogram/ml). Deze concentraties zijn respectievelijk 12 maal en 119 maal de hoogste, aannemelijk vrije concentraties (of respectievelijk 3 maal en 36 maal de hoogste, aannemelijke bloedconcentraties) na de maximaal aanbevolen therapeutische dosis.

Acute toxiciteit

Bij niet beademde muizen, ratten en honden veroorzaakt remifentanil na een hoge intraveneuze enkelvoudige bolusinjectie tekenen van intoxicaties die zijn te verwachten na toediening van μ -opioïd agonisten. De meest gevoelige species in deze studies, de mannetjesrat, overleeft een dosis van 5 mg/kg. Bij honden verdwenen 14 dagen na toediening van remifentanil de door hypoxie geïnduceerde microbloedingen in de hersenen.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Toediening van bolusdoses remifentanil aan niet beademde ratten en honden leidde in alle dosisgroepen tot ademhalingsdepressie en bij honden tot reversibele microbloedingen in de hersenen. Later onderzoek toonde aan dat de microbloedingen werden veroorzaakt door hypoxie en niet specifiek zijn voor remifentanil. In infusiestudies bij niet beademde honden en ratten werden geen microbloedingen in de hersenen waargenomen omdat de in deze studies toegepaste doses geen ernstige ademhalingsdepressie veroorzaakten.

Op grond van preklinische studies kan men afleiden dat ademhalingsdepressie en hiermee gepaard gaande sequelen de meest waarschijnlijke oorzaak zijn van mogelijks ernstige bijwerkingen bij de mens.

Intrathecale toediening van glycine alleen (zonder remifentanil) aan honden veroorzaakte agitatie, pijn, disfunctioneren van de achterpoot en gebrek aan coördinatie. Men gaat ervan uit dat deze effecten worden veroorzaakt door de glycinecomponent. Door de betere buffercapaciteit van het bloed, de snellere verdunning en de lage glycineconcentratie van de Ultiva-formulering zijn deze bevindingen klinisch niet relevant voor de intraveneuze toepassing van Ultiva.

Reproductietoxiciteitstudies

Bij mannetjesratten werd een verminderde fertiliteit waargenomen als remifentanil dagelijks gedurende ten minste 70 dagen als intraveneuze injectie werd toegediend. Alle geteste doses vertoonden dit effect. De fertiliteit van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed. Bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Toediening van remifentanil aan ratten gedurende de eindfase van de dracht en gedurende de lactatie hadden geen significant effect op de overleving, ontwikkeling of het reproductievermogen van de F1-generatie.

Genotoxiciteit

Behalve in een in-vitrostudie met tk-lymfoomcellen van de muis, die een positief resultaat opleverde met metabole activering, zijn in diverse in-vitro- en in-vivogenotoxiciteitstesten voor remifentanil geen positieve bevindingen waargenomen. Aangezien de resultaten met lymfoomcellen van muizen niet werden bevestigd door in-vitro- en in-vivovervolgstudies, wordt aangenomen dat behandeling met remifentanil geen gevaar van genotoxiciteit inhoudt voor patiënten.

Carcinogeniciteit

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies op lange termijn uitgevoerd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Zoutzuur (voor aanpassing pH)

Natriumhydroxide (kan worden gebruikt om indien nodig de pH aan te passen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ultiva mag alleen gereconstitueerd en verdund worden met de aanbevolen infusievloeistoffen (zie rubriek 6.6).

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.

6.3 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ultiva injectie voor intraveneus gebruik is beschikbaar in een glazen injectieflacon uit helder Type I glas, overeenkomstig de Ph. Eur. met een rubberen stop uit bromobutyl en een aluminium verzegeling:

1 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacon van 3 ml, doos met 5 injectieflacons.

2 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacon van 5 ml, doos met 5 injectieflacons.

5 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacon van 10 ml, doos met 5 injectieflacons.

6.6 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 tot 25 microgram/ml voor kinderen vanaf 1 jaar).

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

Tabel 8. Ultiva infusiesnelheid (ml/u) voor een oplossing van 25 microgram/ml

Infusie- snelheid (microgram/k g/min)	Lichaamsgewicht (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

Tabel 9. Ultiva infusiesnelheid (ml/u) voor een oplossing van 50 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/min)	Lichaamsgewicht (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	

Tabel 10. Ultiva infusiesnelheid (ml/u) voor een oplossing van 250 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/min)	Lichaamsgewicht (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

De tabel 11 geeft de overeenkomstige concentraties remifentanyl in het bloed weer bij gebruik van TCI voor verscheidene handmatig gecontroleerde infusiesnelheden bij *steady state*:

Tabel 11: Bloedconcentraties remifentanyl (ng/ml) voor verscheidene handmatig gecontroleerde infusiesnelheden (microgram/kg/min) bij *steady state* berekend door middel van het Minto farmacokinetisch model (1997) voor een man van 70 kg die 170 cm groot en 40 jaar oud is

Infusiesnelheid Ultiva (microgram/kg/min)	Bloedconcentratie van remifentanyl (ng/ml)
0,05	
0,10	1,3
0,25	2,6
0,40	6,3
0,50	10,4
1,0	12,6
2,0	25,2
	50,5

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ultiva 1 mg: BE181937
Ultiva 2 mg: BE181912
Ultiva 5 mg: BE181921

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/04/1997
Datum van laatste verlenging: 17/05/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024.