

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

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 (als hydrochloride).

Ultiva 2 mg : 1 injectieflacon bevat 2 mg remifentanil (als hydrochloride).

Ultiva 5 mg : 1 injectieflacon bevat 5 mg remifentanil (als hydrochloride).

Wanneer het volgens de instructies wordt bereid, is de concentratie van de oplossing na reconstitutie 1 mg/ml (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 een analgeticum tijdens inductie en/of onderhoud van de algehele anesthesie.

Ultiva is geïndiceerd als een analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care patiënten van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ultiva mag alleen worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies. Ultiva dient alleen te worden toegediend door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen van potente opioïden te herkennen en te behandelen (inclusief respiratoire- en cardiale reanimatie). Een dergelijke training moet onder meer bestaan uit het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling.

Continue infusie van Ultiva moet d.m.v. een gekalibreerde infuuspomp worden toegediend in een snel lopende intraveneuze lijn of een speciaal daarvoor bestemde intraveneuze lijn. Deze infuuslijn moet aan of dicht bij de veneuze canule worden aangesloten en gevuld, om de potentiële dode ruimte te minimaliseren (zie rubriek 6.6).

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

Voorzichtigheid is geboden teneinde blokkade of onderbreking van de infuuslijnen te voorkomen en om de lijnen na gebruik van Ultiva voldoende te spoelen opdat de resterende hoeveelheid Ultiva wordt verwijderd (zie rubriek 4.4).

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

Verdunning

Ultiva kan verder worden verdund na reconstitutie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de 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 20-25 microgram/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

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

Algehele anesthesie

Toediening van Ultiva moet worden gebaseerd op geleide van de individuele reactie van de patiënt.

Volwassenen

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 1 geeft de aanvangssnelheid van de injectie/infuus en de doseringsrange weer.

Tabel 1. Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

Indicatie	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	doseringsrange
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 zijn om de anesthesie te onderhouden. Daarom dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals in de bovenstaande tabel wordt aanbevolen om een verergering van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie deze rubriek - *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die die in tabel 1 staan weergegeven.

Inductie van de anesthesie

Voor inductie van de anesthesie moet Ultiva 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.

De initiële langzame bolusinjectie dient over minimaal 30 seconden te worden toegediend. Indien de endotracheale intubatie na minimaal 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

Op grond van de toegepaste anesthesietechniek dient de infusiesnelheid van Ultiva na endotracheale intubatie af te nemen volgens tabel 1. Als gevolg van het snelle intredende effect en de korte werkingsduur van Ultiva kan, om het gewenste μ -opioïde effect te verkrijgen, de toedieningssnelheid gedurende de anesthesie elke 2 tot 5 minuten naar boven worden getitreerd in stappen van 25% tot 100% en naar beneden worden getitreerd in stappen van 25% tot 50%. In reactie op een te lichte anesthesie kan elke 2 tot 5 minuten een aanvullende langzame bolusinjectie worden gegeven.

Anesthesie bij spontane ademhaling van patiënten onder narcose met een beveiligde luchtweg (bijv. anesthesie met een larynxmasker)

Bij spontane ademhaling van patiënten onder narcose met een beveiligde luchtweg is het niet ongevoerd dat ademhalingsdepressie optreedt. Speciale zorg is noodzakelijk om de dosis aan te passen aan de behoefte van de patiënt en beademing kan nodig zijn. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor aanvullende analgesie bij patiënten met spontane ademhaling onder narcose is 0,04 microgram/kg/min met titratie op geleide van het effect. Infusiesnelheden in een range van 0,025- 0,1 microgram/kg/min zijn onderzocht.

Bolusinjecties worden niet aanbevolen bij patiënten met spontane ademhaling onder narcose.

Ultiva mag niet gebruikt worden als analgeticum tijdens procedures waarin patiënten bij bewustzijn blijven of geen beademing krijgen tijdens de procedure.

Gelijktijdig toegediende medicatie

Remifentanil verlaagt de benodigde hoeveelheid of dosis van inhalatie-anesthetica, hypnotica en benzodiazepines (zie rubriek 4.5) die nodig zijn voor anesthesie.

De doses van de volgende voor anesthesie gebruikte middelen te weten isofluraan, thiopental, propofol en temazepam kunnen met percentages tot aan 75% worden gereduceerd indien deze gelijktijdig worden gebruikt met remifentanil.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie

Vanwege de zeer korte werkingsduur van Ultiva is er 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïde meer aanwezig. Patiënten die een operatie ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, moeten voor beëindiging van Ultiva analgetica krijgen. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het maximale effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze voor het te gebruiken analgeticum moet geschikt zijn voor de chirurgische procedure en de mate van postoperatieve zorg.

Indien de langer werkende analgesie niet vlak voor het einde van de operatie wordt bereikt, kan het nodig zijn de toediening van Ultiva voort te zetten om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat het langer werkende analgeticum zijn maximale effect heeft bereikt.

Richtlijnen voor het gebruik bij kunstmatig beademde IC-patiënten worden gegeven in deze rubriek *Gebruik in de Intensive Care (IC)*.

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 elke 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 alleen worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies en dient onder scherp toezicht te geschieden van personen die speciaal zijn opgeleid om de respiratoire effecten van potente 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

Inductie en onderhoud van anesthesie bij beademde patiënten

Ultiva TCI moet in combinatie met een intraveneus of inhalatoir hypnoticum worden gebruikt gedurende inleiding en onderhoud van anesthesie bij beademde volwassen patiënten (zie tabel 1 in deze rubriek *Algehele anesthesie*). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen worden bereikt met target bloedconcentraties remifentanil van 3 tot 8 ng/ml. Ultiva dient te worden getitreerd naar de respons van de individuele patiënt. Voornamelijk voor stimulerende chirurgische handelingen kan een target bloedconcentratie tot 15 ng/ml benodigd zijn.

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

Voor informatie over de bloedconcentratie remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie wordt 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.

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 TCI-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 ng/ml terug. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te zijn voor beëindiging van de chirurgische handeling (zie deze rubriek *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie - Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening*).

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

Kinderen (1 tot 12 jaar)

Gelijktijdige toediening van Ultiva en een intraveneus anestheticum voor de inductie van de anesthesie is niet gedetailleerd bestudeerd en wordt daarom niet aanbevolen.

Omdat Ultiva TCI niet bij kinderen is bestudeerd, kan bij deze patiënten de toediening van Ultiva middels TCI niet worden aanbevolen. Onderstaande doseringen worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie:

Tabel 2. Doseringrichtlijnen voor kinderen (1-12 jaar)

Gelijktijdig toegediend anestheticum*	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	onderhoudssnelheid
• 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 lachgas:zuurstof in een verhouding van 2:1

Wanneer Ultiva als bolusinjectie wordt toegediend dient de injectie **over minimaal 30 seconden** te worden gegeven. Wanneer met een continu infuus gestart wordt, zonder simultane bolusinjectie, dient de ingreep niet te worden gestart tot 5 minuten na de aanvang van het Ultiva infuus. Voor toediening van uitsluitend lachgas (N₂O 70%) met Ultiva bedraagt de onderhoudssnelheid 0,4 tot 3 microgram/kg/min. Gegevens voor volwassenen suggereren dat 0,4 microgram/kg/min een goede aanvangsdosis is, alhoewel dit niet als zodanig is bestudeerd. Kinderen dienen te worden gemonitord en de dosis dient te worden getitreerd tot een diepte van de anesthesie passend bij de ingreep.

Gelijktijdig toegediende medicatie

Bij bovengenoemde aanbevolen doseringen verlaagt remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die nodig is om anesthesie te handhaven significant. Om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen moeten daarom isofluraan, halothaan en propofol worden toegediend zoals hiervoor wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan weergegeven (zie deze rubriek *Volwassenen - Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Richtlijnen voor management van de patiënt in de postoperatieve periode vlak na de operatie

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van Ultiva is er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening geen opioïde restactiviteit aanwezig. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen analgetica voor het stopzetten van de toediening van Ultiva te worden toegediend. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutische effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum, de dosis en het tijdstip van toediening moet vooraf gepland en individueel bepaald worden en is afhankelijk van de chirurgische procedure en de te verwachten mate van postoperatieve zorg (zie rubriek 4.4).

Neonaten/kinderen (jonger dan 1 jaar)

Er is beperkte klinische onderzoekservaring met remifentanil bij neonaten en kinderen (jonger dan 1 jaar; zie rubriek 5.1). Het farmacokinetische profiel van remifentanil bij neonaten/kinderen (jonger dan 1 jaar) is na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht vergelijkbaar met wat bij volwassenen wordt gezien (zie rubriek 5.2). Echter, omdat er onvoldoende klinische gegevens zijn, wordt de toediening van Ultiva niet aanbevolen voor deze groep.

Gebruik voor Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA): er is beperkte klinische onderzoekservaring met remifentanil voor TIVA bij kinderen (zie rubriek 5.1). Er zijn echter onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te kunnen doen.

Anesthesie bij hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 3. Doseringrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

Indicatie	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	infusiesnelheid
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 postoperatieve analgesie, voor 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 Ultiva tijdens inductie bij patiënten die hartchirurgie ondergaan wordt niet aanbevolen. Endotracheale intubatie moet niet plaats vinden tot ten minste 5 minuten na de start van de infusie.

Onderhoudsperiode van de anesthesie

Na endotracheale intubatie dient de infusiesnelheid te worden getitreerd afhankelijk van de behoefte van de patiënt. Indien noodzakelijk kunnen ook aanvullende langzame bolusdoses worden toegediend. Hartpatiënten met een verhoogd risico, zoals met een slechte ventriculaire functie of patiënten die hartklepchirurgie ondergaan, dienen een maximum bolusdosis van 0,5 microgram/kg toegediend te krijgen. Deze doseringsaanbevelingen zijn ook van toepassing op hypotherme cardiopulmonaire bypass (zie rubriek 5.2 *Anesthesie bij hartchirurgie*).

Gelijktijdig toegediende medicatie

Bij bovengenoemde aanbevolen doseringen verlaagt remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die nodig is om anesthesie te behouden significant. Om een verergering van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen moeten isofluraan en propofol daarom worden toegediend zoals in het voorgaande wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van

andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan aangegeven (zie deze rubriek *Volwassenen - Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Richtlijnen voor postoperatief patiënt management

Voortzetting van Ultiva om postoperatief analgesie te geven voorafgaand aan de ontwenning van de beademing en de extubatie

Er wordt aanbevolen de infusiesnelheid van Ultiva gedurende het overbrengen van patiënten naar de postoperatieve ruimte op de laatst gebruikte intra-operatieve snelheid te houden. Wanneer patiënten in deze ruimte zijn aangekomen, dient het niveau van analgesie en sedatie van de patiënt nauwgezet te worden gevolgd en de infusiesnelheid van Ultiva dient te worden afgestemd op de individuele behoefte van de patiënt (zie deze rubriek *Gebruik in de Intensive Care (IC) voor nadere informatie over de behandeling van IC-patiënten*).

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van Ultiva zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Ultiva geen opioïde restactiviteiten aanwezig. Alvorens de toediening van Ultiva wordt stopgezet, moeten aan de patiënt andere analgetica en sedativa worden toegediend. Deze middelen moeten tijdig worden toegediend zodat de therapeutische effecten van deze middelen tijdig kunnen intreden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel / de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen voordat 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, rillen en pijnen gemeld bij hartpatiënten onmiddellijk na het stopzetten van Ultiva (zie rubriek 4.8). Om het risico hierop te beperken, dient de geëigende alternatieve analgesie te worden ingesteld (zie hierboven beschreven), alvorens de Ultiva infusie wordt beëindigd. De infusiesnelheid dient gedurende tijdsintervallen van ten minste 10 minuten in delen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie is beëindigd.

Tijdens het ontwennen van de beademing dient de Ultiva infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, znodig aangevuld met andere analgetica. Hemodynamische veranderingen zoals hypertensie en tachycardie moeten worden behandeld met geschikte andere middelen.

Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient de patiënt nauwgezet te worden gevolgd. Het voordeel van het geven van geëigende postoperatieve analgesie dient te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze middelen.

Toediening middels Target-Controlled Infusion

Inductie en onderhoud van anesthesie

Ultiva TCI dient in combinatie met een intraveneus of inhalatoir hypnoticum te worden gebruikt gedurende inleiding 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 aan de bovenkant van de target bloedconcentraties remifentanil die voor algemene chirurgische procedures worden gebruikt. In klinisch onderzoek zijn na titratie van remifentanil naar de behoefte van de individuele patiënt bloedconcentraties ter hoogte van 20 ng/ml gebruikt. Bij de doseringen die hierboven worden aanbevolen, vermindert remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is, aanzienlijk. Daarom dienen middelen als isofluraan en propofol zoals aanbevolen te worden gedoseerd om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie tabel 3 en de rubriek *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor informatie over de bloedconcentratie 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 TCI-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 ng/ml terug. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te zijn voor beëindiging van de chirurgische handeling (zie deze rubriek *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie – Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening*).

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

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar oud)

Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te geven voor gebruik tijdens hartchirurgie.

Gebruik in de Intensive Care (IC)

Volwassenen

Ultiva kan worden gebruikt als een analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care (IC)-patiënten. Indien nodig kunnen sedativa worden toegevoegd.

De veiligheid en effectiviteit van Ultiva bij kunstmatig beademde IC-patiënten is in goed gecontroleerde klinische studies vastgesteld voor een tijdsduur van drie dagen (zie deze rubriek *IC-patiënten met nierfunctiestoornissen* 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 intensive care patiënten en daarom wordt de toediening van Ultiva middels TCI bij deze patiënten niet aanbevolen.

Bij volwassenen wordt aanbevolen dat Ultiva wordt gestart met een infusiesnelheid van 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) tot 0,15 microgram/kg/min (9 microgram/kg/uur). De infusiesnelheid moet getitreerd worden in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/uur) om de gewenste diepte van analgesie te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. De patiënt moet regelmatig beoordeeld worden en de infusiesnelheid van Ultiva indien nodig aangepast. Wanneer een infusiesnelheid van 0,2 microgram/kg/min (12 microgram/kg/uur) bereikt is en sedatie nodig is, wordt aanbevolen 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/uur) gemaakt worden, indien aanvullende analgesie vereist is.

Tabel 4 geeft een overzicht van de aanvangssnelheid van de infusie en de gebruikelijke doseringsrange om te voorzien in analgesie bij individuele patiënten.

Tabel 4. Doseringrichtlijn voor gebruik van Ultiva in de Intensive Care

Continue Infusie microgram/kg/min (microgram/kg/uur)	
Aanvangssnelheid	Range
0,1 tot 0,15 (6 tot 9)	0,006 tot 0,74 (0,38 tot 44,6)

Bolusinjecties van Ultiva worden niet aanbevolen in de intensive care setting.

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

Tabel 5. Aanbevolen aanvangsdoseringen van sedativa, indien nodig

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusie (mg/kg/uur)
Propofol	Tot 0,5	0,5
Midazolam	Tot 0,03	0,03

Om een gescheiden titratie van de verschillende middelen mogelijk te maken, moeten sedativa niet als één mengsel in dezelfde infuuszak worden klaargemaakt.

Aanvullende analgesie voor beademde patiënten die stimulerende handelingen 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 handelingen ondergaan, zoals endotracheale suctie, wondbehandeling en fysiotherapie. Het is aan te bevelen minimaal 5 minuten voor aanvang van de stimulerende procedure een Ultiva infusiesnelheid van ten minste 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) aan te houden. Verdere doseringsaanpassingen kunnen elke 2 tot 5 minuten in stappen van 25%–50% gemaakt worden in anticipatie op, of in respons op de behoefte aan aanvullende analgesie. Een gemiddelde infusiesnelheid van 0,25 microgram/kg/min (15 microgram/kg/uur), met een maximum van 0,74 microgram/kg/min (45 microgram/kg/uur) is toegediend om te voorzien in aanvullende analgesie gedurende stimulerende handelingen.

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Ultiva wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van Ultiva zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Ultiva geen opioïde restactiviteiten aanwezig, ongeacht de duur van de infusie.. Na toediening van remifentanyl dient men bij gebruik op de afdeling Intensive Care 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, alvorens de toediening van Ultiva te beëindigen, de patiënt alternatieve analgetische en sedatieve medicatie te geven om hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te vermijden. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutisch effect van deze middelen te bereiken. Voor de alternatieve analgesie kan onder andere gebruik gemaakt worden van langwerkende orale, intraveneuze of regionale analgetica die door de verpleging of de patiënt worden gecontroleerd. Deze mogelijkheden dienen altijd naar de behoefte van de individuele patiënt te worden getitreerd wanneer de infusie van

Ultiva wordt verminderd. Het wordt aanbevolen de keuze van de medicatie, de dosering en het tijdstip van toediening vooraf te plannen alvorens de toediening van Ultiva te beëindigen.

De mogelijkheid bestaat met de tijd tolerantie te ontwikkelen gedurende langere toediening van μ -opioïde agonisten.

Richtlijnen voor extubatie en het beëindigen van de toediening van Ultiva

Om zeker te zijn van een soepel verloop van het ontwaken uit een op Ultiva gebaseerd regime wordt aanbevolen de infusiesnelheid in stappen te titreren tot 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) over een periode tot 1 uur voorafgaande aan extubatie.

Na extubatie dient in tijdsintervallen van minstens 10 minuten de infusiesnelheid in delen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie is beëindigd. Tijdens het ontwaken van de patiënt van de beademing dient de Ultiva infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, zonodig aangevuld met andere analgetica.

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

Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd. Het voordeel van het geven van geëigende analgesie dient altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze medicatie.

Pediatrische patiënten in de Intensive Care

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen in de Intensive Care.

IC-patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waaronder nierfunctie vervangende therapie, zijn geen aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig. De klaring van de carboxylzuurmetabooliet is echter verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Algehele anesthesie

Aangezien er bij ouderen een hogere gevoeligheid voor farmacologische effecten van remifentanil wordt gezien, moet de aanvangsdosis van remifentanil bij patiënten ouder dan 65 jaar de helft van de aanbevolen dosis bij volwassenen bedragen. Hierna kan de dosis worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt. De doseringsaanpassing is van toepassing op alle fases van de anesthesie inclusief inductie, onderhoud en postoperatieve analgesie onmiddellijk na de operatie.

Vanwege de hogere gevoeligheid van ouderen voor Ultiva dient bij toediening van Ultiva middels TCI de initiële targetconcentratie 1,5 tot 4 ng/ml te zijn met een daaropvolgende titratie naar respons.

Anesthesie bij hartchirurgie

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

Intensive Care: vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie deze rubriek *Gebruik in de Intensive Care (IC)*).

Patiënten met een overgewicht

Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met een overgewicht de Ultiva dosering te reduceren en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanil beter overeenkomt 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 bij 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.

Nierfunctiestoornissen

Op basis van de tot op heden uitgevoerde onderzoeken is een dosisaanpassing bij patiënten met nierfunctiestoornissen, inclusief intensive care patiënten, niet noodzakelijk.

Leverfunctiestoornissen

Uit studies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten met een leverfunctiestoornis vormen bij deze patiënten geen aanleiding tot speciale doseringsaanbevelingen. Echter, patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kunnen 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 reactie van de patiënt.

Neurochirurgie

Beperkte klinische gegevens van remifentanil bij patiënten die een neurochirurgische ingreep hebben ondergaan laten zien dat er geen specifieke doseringsaanbevelingen noodzakelijk zijn.

Patiënten met ASA III/IV status

Algehele anesthesie

Aangezien het te verwachten is dat de hemodynamische effecten van potente opioïden nadrukkelijker aanwezig zullen zijn bij patiënten met een ASA III/IV status moet zorgvuldigheid worden betracht bij het toedienen van Ultiva aan deze groep patiënten. Reductie van de initiële dosis en verdere titratie op geleide van het effect wordt derhalve aanbevolen. Bij kinderen zijn er onvoldoende gegevens om een dosisaanbeveling te doen.

Bij patiënten met een ASA III/IV status dient bij toediening van Ultiva middels TCI de initiële target-concentratie 1,5 tot 4 ng/ml te zijn met een daaropvolgende titratie naar respons.

Anesthesie bij hartchirurgie: vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie deze 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 fentanylanaloga of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen .

Voor de inductie van de anesthesie is het uitsluitend gebruiken van Ultiva gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ultiva mag alleen worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies. Ultiva mag alleen worden

toegediend door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen (inclusief respiratoire en cardiale reanimatie) van potente opioïden te herkennen en te behandelen. De training behelst het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling. Het gebruik van Ultiva bij kunstmatig beademde IC-patiënten voor een behandelingsperiode langer dan 3 dagen wordt niet aanbevolen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor opioïden van een andere klasse kunnen een overgevoelighedsreactie vertonen na toediening van Ultiva. Er moet voorzichtigheid worden betracht alvorens Ultiva bij deze patiënten te gebruiken (zie rubriek 4.3).

Snelle beëindiging van het effect/overgang naar analgetica

Door de snelle beëindiging van het effect van Ultiva zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Ultiva geen opioïde restactiviteiten aanwezig. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie rekening wordt gehouden met postoperatieve pijn, moeten analgetica voorafgaand aan het stopzetten van de toediening van Ultiva worden toegediend. Bij gebruik op de IC 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, moeten alternatieve analgetische en sedatieve middelen worden gegeven. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutische effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum, de dosis en het tijdstip van toedienen moet vooraf gepland en individueel bepaald worden en is afhankelijk van de chirurgische procedure en de mate van postoperatieve zorg. Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient het voordeel van het geven van geëigende postoperatieve analgesie te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie van 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, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig gebruik van deze sedativa uitsluitend te 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 ademhalingsdepressie 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).

Beëindiging van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling.

Onthoudingssymptomen, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie worden af en toe gemeld bij plotselinge beëindiging, vooral na verlengde toediening van meer dan drie dagen. In die gevallen, is opnieuw starten en vervolgens geleidelijke vermindering van de infusie nuttig. Het gebruik van Ultiva bij mechanisch beademde intensive care patiënten wordt niet aanbevolen voor een behandelduur van langer dan drie dagen.

Spierrigiditeit - preventie en behandeling

Bij de aanbevolen dosering kan spierrigiditeit optreden. Net zoals bij andere opioïden is de incidentie van het optreden van spierrigiditeit gerelateerd aan de dosis en de toedieningssnelheid. Derhalve moet een langzame bolusinjectie in niet minder dan 30 seconden worden toegediend.

Door remifentanil geïnduceerde spierrigiditeit moet worden behandeld in de context van de klinische conditie van de patiënt met geschikte ondersteunende maatregelen. Excessieve 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 discontinuering van de infusie van remifentanil. Als alternatief kan een opioïde antagonist worden toegediend; dit kan echter het analgetische effect van remifentanil omkeren of verzwakken.

Ademhalingsdepressie - preventie en behandeling

Zoals bij alle opioïden gaat een diepe analgesie gepaard met een aanzienlijke ademhalingsdepressie. Derhalve dient remifentanil alleen te worden toegepast in een omgeving waar faciliteiten aanwezig zijn 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 afname van de infusiesnelheid met 50% of het tijdelijk stopzetten van de infusie. In tegenstelling tot andere fentanyl-analogen vertoont remifentanil, zelfs na verlengde toediening, geen terugkerende ademhalingsdepressie. Echter, aangezien vele factoren het postoperatieve herstel beïnvloeden is het belangrijk er zeker van te zijn dat de patiënt bij volledig bewustzijn is en dat een adequate spontane ademhaling wordt bereikt voordat de patiënt wordt ontslagen uit de verkoeverkamer.

Cardiovasculaire effecten

Het risico op cardiovasculaire effecten zoals hypotensie en bradycardie, die zelden kunnen leiden tot asystole/hartstilstand (zie rubrieken 4.5 en 4.8), kan worden verminderd door de infusiesnelheid van Ultiva of de dosis van gelijktijdig toegediende anesthetica te verlagen, of door het gebruik van i.v. vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica indien nodig. Patiënten met een zwakke conditie, hypovolemische patiënten, hypotensieve patiënten en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de cardiovasculaire effecten van remifentanil.

Onopgemerkte 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 andere 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.

Neonaten/kinderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Ultiva bij neonaten/kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubrieken 4.2. Neonaten/kinderen (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-esterasen en daarom zijn interacties van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd niet te verwachten.

Remifentanil reduceert, net zoals andere opioïden, zowel bij handmatig gecontroleerde toediening als bij TCI, de dosis van i.v. anesthetica en benzodiazepines die vereist zijn voor anesthesie (zie rubriek 4.2). Als de dosis van gelijktijdig toegediende CZS-dempende geneesmiddelen niet wordt gereduceerd, kunnen patiënten een toegenomen incidentie van bijwerkingen ervaren die geassocieerd zijn 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, ademhalingsdepressie, 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 rubrieken 4.4 en 4.8) kunnen worden versterkt bij patiënten die gelijktijdig hartonderdrukkende middelen ontvangen zoals bèta-blokkers en calcium-kanaalblokkers.

Het is geadviseerd om alcoholische dranken te vermijden na toediening van Ultiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangeren. Ultiva dient alleen gedurende de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of remifentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Echter, daar fentanyl-analogen in de moedermelk worden uitgescheiden en aan remifentanil gerelateerd materiaal in de melk van de rat is aangetroffen na toediening van remifentanil, dient aan moeders die borstvoeding geven te worden geadviseerd de borstvoeding te onderbreken tot 24 uur na toediening van remifentanil.

Bevalling en geboorte

Er zijn onvoldoende gegevens om remifentanil te kunnen aanbevelen voor gebruik bij de bevalling en bij een keizersnede. Remifentanil passeert de placenta en fentanyl-analogen kunnen bij kinderen ademhalingsdepressie veroorzaken. 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 dient de patiënt geen auto te besturen of een machine te bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten weer mogen worden hervat. Het is geadviseerd om de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die geassocieerd zijn met remifentanil zijn directe gevolgen van de farmacologie van μ -opioïde agonisten. Deze bijwerkingen verdwijnen binnen enkele minuten als de toediening van remifentanil wordt stopgezet of als de snelheid van toediening wordt verlaagd. De hieronder gegeven frequenties zijn 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).

Systeem orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties waaronder anafylaxie zijn gemeld bij patiënten die remifentanil in combinatie met één of meer anesthetica kregen
	Niet bekend	Anafylactische shock
Psychische stoornissen	Niet bekend	Medicatieafhankelijkheid, Onthoudingssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierrigiditeit
	Zelden	Sedatie (tijdens herstel na algehele anesthesie)
	Niet bekend	Convulsies
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie
	Zelden	Asystole/hartstilstand, meestal voorafgegaan door bradycardie, is gemeld bij patiënten die remifentanil in combinatie met één of meer anesthetische middelen kregen
	Niet bekend	Atrioventriculair blok, Aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Postoperatieve hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Acute ademhalingsdepressie, apneu, Hoest
	Soms	Hypoxie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, braken
	Soms	Obstipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Postoperatief rillen
	Soms	Postoperatieve pijn
	Niet bekend	Geneesmiddelentolerantie

Beëindiging van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen van remifentanil, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie worden af en toe gemeld bij plotselinge beëindiging, vooral na verlengde toediening van meer dan drie 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Net zoals alle potente opioïde analgetica zal een overdosis zich manifesteren in een verlenging van de farmacologische voorspelbare werking van remifentanil. Door de zeer korte werkingsduur van Ultiva zijn de potentieel schadelijke effecten als gevolg van een overdosering beperkt tot de periode die onmiddellijk volgt 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 vermoede overdosering dienen de volgende maatregelen te worden genomen: stop de toediening van Ultiva, onderhoud een vrije luchtweg, initieer ondersteunende of gecontroleerde ademhaling met zuurstof en onderhoud de cardiovasculaire functies. Indien ademhalingsdepressie tezamen met spierrigiditeit optreedt, kan een spierverslapper nodig zijn om ondersteunende of gecontroleerde ademhaling te vergemakkelijken. Voor de behandeling van hypotensie kunnen intraveneuze oplossingen, vasopressieve middelen of andere ondersteunende maatregelen worden aangewend.

Intraveneuze toediening van een opioïde antagonist, 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, als gevolg van een overdosering, de werkingsduur van de opioïde antagonist zal overschrijden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anestetica, ATC-code: N01A H06

Werkingsmechanisme

Remifentanil is een selectieve μ -opioïde agonist met een snelle werkingsaanvang en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïde activiteit wordt geantagoniseerd door narcotische antagoneerders zoals naloxon.

Farmacodynamische effecten

Histaminebepalingen bij patiënten en vrijwilligers laten zien dat histaminespiegels niet worden verhoogd na toediening van remifentanil in bolusinjecties tot 30 microgram/kg.

Neonaten/kinderen (jonger dan 1 jaar)

In een gerandomiseerd (ratio 2:1 remifentanil:halothaan) open-label, parallelgroep, multicenter onderzoek bij 60 jonge kinderen en neonaten jonger dan 8 weken (gemiddeld 5,5 weken oud) met een ASA fysieke status van I-II die pyloromyotomie ondergingen, werden de werkzaamheid en de

veiligheid van remifentanil (toegediend als een 0,4 µg/kg/min continue startinfusie plus aanvullende doseringen of infusiesnelheidsveranderingen, indien noodzakelijk) vergeleken met halothaan (toegediend in 0,4% met aanvullende verhogingen, indien noodzakelijk). Het onderhoud van de anesthesie werd bereikt via aanvullende toediening van 70% lachgas (N₂O) plus 30% zuurstof. De hersteltijden waren beter in de remifentanil-groepen vergeleken met de halothaangroepen (niet significant).

Gebruik voor Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA) – kinderen van 6 maanden tot 16 jaar oud

TIVA met remifentanil bij kinderchirurgie is in drie gerandomiseerde, open-label onderzoeken vergeleken met geïnhaleerde anesthetica. De resultaten worden in de tabel hieronder samengevat:

Chirurgische interventie	Leeftijd (j), (N)	Onderzoeksomstandigheden (onderhoud)	Extubatie (min) (gemiddeld (SD))
Ingrepen aan de onderbuik/urologische ingrepen	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/u) + remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1,0 – 1,5 MAC) en remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
KNO chirurgie	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/u) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Geïnhaleerde anesthetica: desfluraan (1,3 MAC) en N ₂ O-mengsel	9,4 (2,9) niet significant
Algemene of KNO chirurgie	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min)	vergelijkbare extubatietijden (gebaseerd op beperkte gegevens)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1 – 1,5 MAC) + N ₂ O-mengsel	

In het onderzoek waarin bij ingrepen aan de onderbuik/urologische ingrepen remifentanil/propofol werd vergeleken met remifentanil/sevofluraan, trad hypotensie significant vaker op in de remifentanil/sevofluraangroep, en trad bradycardie significant vaker op in de remifentanil/propofolgroep. In het onderzoek waarin bij KNO chirurgie remifentanil/propofol werd vergeleken met desfluraan/lachgas, werd een significant hogere hartfrequentie waargenomen bij patiënten die desfluraan/lachgas kregen, vergeleken met de remifentanil/propofolgroep en met de uitgangswaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

Na toediening van de aanbevolen doses van remifentanil is de effectieve halfwaardetijd 3 tot 10 minuten. De gemiddelde klaring bij jonge vrijwilligers is 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 over het gehele doseringsgebied evenredig aan de toegediende doses. Toename van de infusiesnelheid met stappen van 0,1 microgram/kg/ml geeft per stap een toename van de remifentanilspiegel in het bloed met 2,5 ng/ml. Remifentanil wordt voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Remifentanyl is een opioïde dat door niet-specifieke esterases in het bloed en in de weefsels wordt gemetaboliseerd. Metabolisatie van remifentanyl resulteert in de vorming van een carboxylzuurmetaboliet met een potentie die bij honden overeenkomt met 1/4.600 van die van remifentanyl. 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 waarin 95% van de primaire metaboliet van remifentanyl door de nieren wordt geëlimineerd ongeveer 7 tot 10 uur. Remifentanyl is geen substraat voor plasmacholine-esterasen.

Passage in de placenta en de moedermelk

Studies met ratten en konijnen naar de passage in de placenta laten zien dat de foetus gedurende de groei en ontwikkeling wordt blootgesteld aan remifentanyl en de metabolieten. Bij lacterende ratten wordt aan remifentanyl gerelateerd materiaal in de moedermelk aangetroffen. In een klinische studie was de concentratie van remifentanyl in het foetale bloed ongeveer 50% van de concentratie van het maternale bloed. De foetale arterio-veneuze ratio van de remifentanylconcentratie is ongeveer 30%, dit suggereert dat remifentanyl door de neonat wordt gemetaboliseerd.

Anesthesie bij hartchirurgie

De klaring van remifentanyl is ongeveer 20% verminderd tijdens de hypotherme fase (28°C) van een cardiopulmonaire bypass. De verlaging van lichaamstemperatuur met één graad Celcius vermindert de eliminatieklaring met 3%.

Nierfunctiestoornis

Het snelle bijkomen uit sedatie en analgesie gebaseerd op remifentanyl wordt niet beïnvloed door het functioneren van de nieren.

De farmacokinetiek van remifentanyl is niet wezenlijk beïnvloed bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen, zelfs niet na een toediening tot 3 dagen op de IC.

De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij IC-patiënten met matige/ernstige nierfunctiestoornissen kan bij sommige patiënten de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot een 250-voud van de hoeveelheid van remifentanyl tijdens steady-state stijgen. De beschikbare klinische gegevens laten zien dat accumulatie van de metaboliet niet resulteert in klinisch relevante μ -opioïde effecten, zelfs niet na het toedienen van remifentanyl gedurende 3 dagen bij deze patiënten. Er zijn niet genoeg gegevens beschikbaar over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van Ultiva voor periodes langer dan 3 dagen.

Er is geen bewijs dat remifentanyl geëxtraheerd wordt gedurende nierfunctie-vervangende therapie.

De carboxylzuurmetaboliet wordt gedurende hemodialyse voor minstens 30% geëxtraheerd.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van remifentanyl wordt niet veranderd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis die in afwachting zijn van een levertransplantatie of gedurende een anhepatische fase van een levertransplantatie. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kunnen iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie ten gevolge van remifentanyl. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd en de dosis remifentanyl moet worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde klaring en het steady-state distributievolume van remifentanil is hoger bij jongere kinderen dan bij oudere en deze waarden nemen vervolgens bij toenemende leeftijd af tot waarden van jonge gezonde volwassenen bij 17-jarigen. De eliminatiehalfwaardetijd van remifentanil bij neonaten is niet significant verschillend van die bij jonge gezonde volwassenen. Veranderingen in het analgetisch effect volgen veranderingen in de infusiesnelheid van remifentanil snel op en zijn gelijk aan die zoals waargenomen bij jonge gezonde volwassenen. Na correctie voor het lichaamsgewicht is de farmacokinetiek van de carboxylzuur metaboliet bij kinderen van 2 tot 17 jaar gelijk aan die van volwassenen.

Ouderen

Vergeleken met jongere patiënten is de klaring van remifentanil bij ouderen (> 65 jaar) iets gereduceerd. De farmacodynamische activiteit van remifentanil neemt toe met de leeftijd. De EC₅₀ van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een elektro-encefalogram (EEG) is bij ouderen 50% lager dan bij jongere patiënten. Derhalve dient bij ouderen de initiële dosis van remifentanil met 50% te worden gereduceerd en vervolgens voorzichtig naar de individuele reactie van de patiënt te worden getitreerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals andere fentanyl-analogen, gaf remifentanil verhogingen in de actiepotentiaal duur (APD) in geïsoleerde Purkinjevezels van honden. Er waren geen effecten bij een concentratie van 0,1 micromol (38 ng/ml). De effecten werden waargenomen bij een concentratie van 1 micromol (377 ng/ml) en waren statistisch significant bij een concentratie van 10 micromol (3770 ng/ml). Deze concentraties zijn respectievelijk 12 keer en 119 keer de hoogste meest waarschijnlijke vrije concentratie (of respectievelijk 3 keer en 36 keer de meest waarschijnlijk hoogste volbloed-concentratie) na toediening van de maximale 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 -opioïde agonisten. De meest gevoelige species in deze studies, te weten 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

Na toediening van bolusdoses remifentanil aan niet beademde ratten en honden werd in alle dosesgroepen ademhalingsdepressie waargenomen en bij honden werden reversibele microbloedingen in de hersenen waargenomen. Vervolgstudies hebben aangetoond dat 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 toegepaste doses in deze studies geen ernstige ademhalingsdepressie veroorzaakten.

Op grond van preklinische studies kan men afleiden dat ademhalingsdepressie en hiermee gepaard gaande nasleep in potentie de meest ernstige bijwerkingen bij de mens kunnen zijn.

Intrathecale toediening van glycine alleen (zonder remifentanil) aan honden veroorzaakte agitatie, pijn en disfunctioneren van het achterbeen en gebrek aan coördinatie. Men gaat ervan uit dat deze bijkomende effecten worden veroorzaakt door de glycine-component. 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.

Reproductie toxiciteitsstudies

Bij mannetjesratten werd een reductie van de fertiliteit waargenomen als remifentanil gedurende ten minste 70 dagen als intraveneuze injectie werd toegediend. Een dosering waarbij geen effect was te zien is niet aangetoond. 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 vitro* studie met lymfoomcellen van de muis, waarin positieve metabole activiteiten zijn waargenomen, zijn in diverse *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten voor remifentanil geen positieve bevindingen waargenomen. Aangezien de resultaten in lymfoomcellen van muizen niet in *in vitro* en *in vivo* vervolgstudies zijn bevestigd, wordt de behandeling met remifentanil bij patiënten niet als een genotoxisch gevaar beschouwd.

Carcinogeniteit

Lange-termijn carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Ultiva mag niet worden gereconstitueerd, verdund of gemengd met Ringers lactaat injectievloeistof of met een mengsel van Ringers lactaat injectievloeistof en 5% glucose-injectievloeistof.

Ultiva mag niet met propofol in dezelfde infuuszak worden gemengd voor toediening.

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

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

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons:

Ultiva 1 Injectie: 18 maanden

Ultiva 2 Injectie: 2 jaar

Ultiva 5 Injectie: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de opslagperiode en -condities vóór gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verdunde oplossing:

Alle verdunde oplossingen van Ultiva injectie/infusie moeten direct worden gebruikt en ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ultiva Injectie voor intraveneus gebruik is verkrijgbaar in glazen injectieflacons (gemaakt van helder Type I glas volgens de Ph. Eur.) met broombutylrubberen stop en aluminium afsluitring:

Ultiva 1 mg: 1 mg gelyofiliseerd poeder in 3 ml injectieflacons in een omdoos met 5 injectieflacons

Ultiva 2 mg: 2 mg gelyofiliseerd poeder in 5 ml injectieflacons in een omdoos met 5 injectieflacons

Ultiva 5 mg: 5 mg gelyofiliseerd poeder in 10 ml injectieflacons in een omdoos met 5 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ultiva moet worden bereid voor intraveneus gebruik door de juiste hoeveelheid oplosmiddel (1, 2 of 5 ml) toe te voegen, waardoor een concentratie wordt bereikt van 1 mg/ml remifentanil. De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos en vrijwel zonder deeltjes.

Na reconstitutie dient het product visueel geïnspecteerd te worden (waar de verpakking dat toelaat) op deeltjes, verkleuring of beschadiging van de verpakking. Gooi de oplossing weg als afwijkingen worden waargenomen. Het gereconstitueerde product is voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Ultiva voor handmatig gecontroleerde infusie moet voor toediening verder worden verdund met één van de hieronder vermelde intraveneuze oplossingen tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen dosering voor volwassenen en 20-25 microgram/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

Ultiva voor TCI moet voor toediening verder worden verdund met één van de hieronder vermelde intraveneuze oplossingen (concentraties van 20 tot 50 microgram/ml zijn de aanbevolen verdunningen voor TCI).

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

Een van de volgende IV vloeistoffen dient te worden gebruikt voor de verdunning:

- steriel water voor injectie
- 5% glucose-oplossing voor injectie
- 5% glucose-oplossing voor injectie en 0,9% natriumchloride voor injectie
- 0,9% natriumchloride voor injectie
- 0,45% natriumchloride voor injectie

Na verdunning dient het product visueel geïnspecteerd te worden om te verzekeren dat dit helder, kleurloos en vrijwel zonder deeltjes is en dat de verpakking onbeschadigd is. Gooi de oplossing weg als afwijkingen worden waargenomen.

Het is aangetoond dat Ultiva verenigbaar is met de volgende intraveneuze oplossingen indien het wordt toegediend in een lopende IV catheter:

- Ringers lactaat injectievloeistof
- Ringers lactaat injectievloeistof en 5% glucose-injectievloeistof

Het is aangetoond dat Ultiva verenigbaar is met propofol indien het wordt toegediend in een lopende IV catheter.

Tabellen 6-11 zijn richtlijnen voor de infusiesnelheid van Ultiva voor handmatig gecontroleerde infusie:

Tabel 6 Ultiva Injectie als infusiesnelheid (ml/kg/uur)

Afgiftesnelheid geneesmiddel (microgram/kg/min)	Afgiftesnelheid infuus (ml/kg/uur) voor oplossingen met een concentratie van:			
	20 microgram/ml	25 microgram/ml	50 microgram/ml	250 microgram/ml
	1 mg/50ml	1 mg/40ml	1 mg/20ml	10 mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	niet aanbevolen
0,025	0,075	0,06	0,03	niet aanbevolen
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabel 7 Ultiva Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 20 microgram/ml

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

Tabel 8 Ultiva Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 25 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/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	4,6	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 Injectie infusiesnelheid (ml/uur) 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 Injectie infusiesnelheid (ml/uur) 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

Tabel 11 geeft de overeenkomstige concentraties remifentanil in het bloed bij gebruikmaking van TCI van enkele handmatig gecontroleerde infusiesnelheden bij steady-state:

Tabel 11 Schattingen van de concentraties remifentanil in het bloed (ng/ml) middels het Minto (1997) farmacokinetisch model bij een mannelijke patiënt van 70 kg, 170 cm, 40 jaar, voor enkele handmatig gecontroleerde infusiesnelheden (microgram/kg/min) bij Steady-State

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ultiva 1 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20601
Ultiva 2 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20602
Ultiva 5 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20603

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 1996.
Datum van laatste verlenging: 17 mei 2006.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.2 en 4.4: 18 juni 2024

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS, 1 mg injectieflacon, 2 mg injectieflacon, 5 mg injectieflacon

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

remifentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 1 mg remifentanil (als hydrochloride) (1 mg/ml na reconstitutie)

1 injectieflacon bevat 2 mg remifentanil (als hydrochloride) (1 mg/ml na reconstitutie)

1 injectieflacon bevat 5 mg remifentanil (als hydrochloride) (1 mg/ml na reconstitutie)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine

Zoutzuur

Natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.

1 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacons verpakt in een omdoos met 5 injectieflacons

2 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacons verpakt in een omdoos met 5 injectieflacons

5 mg gelyofiliseerd poeder in injectieflacons verpakt in een omdoos met 5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Raadpleeg de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

RVG 20601
RVG 20602
RVG 20603

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 1 mg, 2 mg, 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

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

remifentanil

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 mg remifentanil

2 mg remifentanil

5 mg remifentanil

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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

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 u dit middel niet gebruiken 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 genaamd remifentanil. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen bekend als opioïden, die worden gebruikt voor verlichting van pijn. Ultiva verschilt van andere geneesmiddelen in deze groep door haar zeer snelle en kortdurende werking.

Ultiva wordt gebruikt:

- om u geen pijn te laten voelen voor en tijdens een operatie
- om u geen pijn te laten voelen tijdens gecontroleerde beademing op een intensive care afdeling (voor patiënten van 18 jaar en ouder)

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor remifentanil of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u bent allergisch voor fentanyl analogen (pijnverlichtende geneesmiddelen die lijken op fentanyl en die behoren tot de geneesmiddelenklasse bekend als opioïden)
- als injectie in het spinale kanaal
- als enige geneesmiddel om u onder narcose te brengen

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande zaken op u van toepassing is, praat dan met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u Ultiva gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- u bent allergisch voor een ander willekeurig geneesmiddel uit de opioïdeklasse, zoals morfine of codeïne
- u lijdt aan een verminderde longfunctie (u bent dan mogelijk gevoeliger voor ademhalingsproblemen)

- u bent ouder dan 65 jaar, bent zwak of u heeft een verminderd bloedvolume en/of lage bloeddruk (u bent dan gevoeliger voor hartstoornissen)

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

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 pijnstillers (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 af en 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? Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Vertel uw arts of apotheker vooral over het gebruik van:

- geneesmiddelen voor uw hart of bloeddruk, zoals bètablokkers of calciumkanaalblokkers.
- 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 (ademhalingsdepressie), 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 of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal het nut van dit geneesmiddel voor u afwegen tegen het risico voor de baby 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 moet gedurende 24 uur nadat u dit geneesmiddel heeft gekregen, stoppen met het geven van borstvoeding. De borstvoeding die u tijdens deze tijd produceert moet u weggooien en niet aan de baby geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wanneer u alleen voor dagopname in het ziekenhuis bent zal uw arts u vertellen hoe lang u moet wachten voordat u het ziekenhuis mag verlaten of auto mag rijden. Het kan gevaarlijk zijn om te snel na een operatie te gaan 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?

U zult uzelf dit geneesmiddel nooit hoeven toe te dienen. Het zal altijd worden toegediend door een persoon die opgeleid is om dat te doen.

Ultiva kan worden gegeven:

- als een eenmalige injectie in uw ader
- als een continue infusie in uw ader. Dit betekent dat het geneesmiddel langzaam over een langere periode aan u wordt toegediend

De manier waarop u dit geneesmiddel toegediend krijgt en de dosis die wordt gegeven zal afhangen van:

- de operatie of behandeling op de intensive care afdeling
- hoeveel pijn u heeft

De aanbevolen dosering varieert van patiënt tot patiënt. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met nier- en leverproblemen.

Na uw operatie

Vertel uw arts of verpleegkundige als u pijn heeft. Heeft u pijn na uw operatie dan kunnen ze u andere pijnstillers geven.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Allergische reacties, waaronder anafylaxie: dit zijn zelden voorkomende bijwerkingen (maximaal 1 op 1.000 mensen) tijdens Ultiva gebruik.

Symptomen zijn:

- verheven en jeukende huiduitslag (*netelroos*)
- zwelling van het gezicht of de mond (*angio-oedeem*) die ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt
- 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 voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10 patiënten**:

- spierstijfheid (*spierigiditeit*)
- lage bloeddruk (*hypotensie*)
- ziek voelen (*misselijkheid*) of ziek zijn (*braken*)

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **maximaal 1 op de 10 patiënten**:

- trage hartslag (*bradycardie*)
- oppervlakkige ademhaling (*ademhalingsdepressie*)
- tijdelijk stoppen met ademen (*apneu*)
- jeuk
- hoest

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **maximaal 1 op de 100 patiënten**:

- zuurstofgebrek (*hypoxie*)
- constipatie

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **maximaal 1 op de 1.000 patiënten**:

- trage hartslag (*bradycardie*) gevolgd door het ontbreken van de hartslag (asystolie/hartstilstand) bij patiënten die Ultiva kregen samen met een of meer andere anesthesie geneesmiddelen.

Andere bijwerkingen

Deze bijwerkingen hebben plaatsgevonden bij een zeer klein aantal mensen, maar hun exacte frequentie is onbekend:

- fysieke behoefte aan Ultiva (*geneesmiddelveerslaving*) of de noodzaak voor het verhogen van doses in de tijd om hetzelfde effect krijgen (*geneesmiddeltolerantie*)
- toevallen (*convulsies*)
- een vorm van 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 na de operatie kunt krijgen

Vaak voorkomende bijwerkingen

- rillen
- hoge bloeddruk (*hypertensie*)

Soms voorkomende bijwerkingen

- pijn

Zelden voorkomende bijwerkingen

- zich heel kalm of slaperig voelen

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. 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 het etiket en 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 is klaargemaakt moet het meteen worden gebruikt. Niet gebruikte oplossing mag niet door de gootsteen of de wc worden gespoeld en niet in de vuilnisbak worden gegooid. Uw arts of verpleegkundige weet wat er met geneesmiddelen moet gebeuren die niet meer gebruikt worden. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

In originele verpakking met bijsluiter bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is remifentanil hydrochloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn glycine, zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (kan voor pH-aanpassing worden gebruikt indien nodig).
- Na reconstitutie zoals is aangegeven op de verpakking 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, conserveermiddelvrij, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie in een 3 ml glazen injectieflacon.
- 2 mg Ultiva is een steriel, niet-pyrogeen, conserveermiddelvrij, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie in een 5 ml glazen injectieflacon.
- 5 mg Ultiva is een steriel, niet-pyrogeen, conserveermiddelvrij, wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie in een 10 ml glazen injectieflacon.

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

Houder van de vergunning

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

Ierland
Tel: +31 207 095 007

Ultiva 1 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20601
Ultiva 2 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20602
Ultiva 5 mg is in het register ingeschreven onder RVG 20603

Fabrikant

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

Of

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

Of

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

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Ultiva: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Portugal, Spanje

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in november 2023.

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

Bijsluiter voor beroepsbeoefenaren

De SmPC zal integraal worden toegevoegd.