1. Bezeichnung des Arzneimittels

Remifentanil-hameln 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung
Remifentanil-hameln 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung
Remifentanil-hameln 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Remifentanil-hameln 1 mg
Eine Durchstechflasche enthält Remifentanilhydrochlorid entsprechend 1 mg Remifentanil.

Remifentanil-hameln 2 mg
Eine Durchstechflasche enthält Remifentanilhydrochlorid entsprechend 2 mg Remifentanil.

Remifentanil-hameln 5 mg
Eine Durchstechflasche enthält Remifentanilhydrochlorid entsprechend 5 mg Remifentanil.

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 1 mg Remifentanil, wenn die Rekonstitution wie empfohlen erfolgt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes oder gelbliches, kompaktes Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung der Anästhesie.
Zur Analgesie von künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten, ab einem Alter von 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remifentanil darf nur in einer Einrichtung, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell in der Anwendung von Anästhetika, der Erkennung und Behandlung der zu erwartenden Nebenwirkungen potenter Opioide sowie der respiratorischen und kardialen Reanimation geschult sind. Zu der entsprechenden Schulung müssen auch das Freimachen und die Freihaltung der Atemwege sowie die assistierte Beatmung gehören.

Dosierung

4.2.1 Allgemeinanästhesie

Die Verabreichung von Remifentanil muss, abhängig vom Ansprechen des Patienten, individuell erfolgen.

4.2.1.1 Erwachsene

Verabreichung per manuell gesteuerter Infusion (MCI)

Siehe Tabelle 1

Wird Remifentanil bei der Einleitung als Bolusinjektion gegeben, muss es über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

In den unten empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie unten empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung anderer als der in der Tabelle aufgeführten Hypnotika mit Remifentanil sind aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Einleitung der Anästhesie
Zur Einleitung der Anästhesie sollte Remifentanil zusammen mit einem Hypnotikum wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Die Gabe von Remifentanil nach einem Hypnotikum reduziert die Inzidenz der Muskelrigidität. Remifentanil kann mit einer Infusionsrate von 0,5 bis 1 µg/kg/min, mit oder ohne initiale Bolusinjektion von 1 µg/kg über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden, verabreicht werden. Wenn die endotracheale Intubation mehr als 8 bis 10 Minuten nach Beginn der Infusion von Remifentanil erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.

Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten
Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsrate von Remifentanil entsprechend dem Anästhesieverfahren wie in der obigen Tabelle angegeben reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remifentanil kann die Infusionsrate während der Anästhesie alle 2 bis 5 Minuten um 25 % bis 100 % nach oben bzw. um 25 % bis 50 % nach unten angepasst werden, um die gewünschte Aktivität am µ-Opioidrezeptor zu erzielen. Als Reaktion auf eine zu flache Anästhesie kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche Bolusinjektion verabreicht werden.

Anästhesie bei spontan atmenden Patienten mit gesicherten Atemwegen (z. B. Anästhesie mittels Larynxmaske)
Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesicherten Atemwegen kann eine Atemdepression auftreten. Deshalb muss auf respiratorische Wirkungen eventuell in Kombination mit Muskelrigidität geachtet werden. Die Dosis ist mit besonderer Sorgfalt an die individuellen Erfordernisse des Patienten anzupassen, und möglicherweise ist eine Atemhilfe erforderlich. Für die Überwachung der Patienten unter Remifentanil müssen adäquate Einrichtungen zur Verfügung stehen. Diese Einrichtungen müssen unbedingt komplett ausgestattet sein, um alle Schweregrade einer Atemdepression (ein Intubationsbesteck muss vorhanden sein) und/oder Muskelrigidität behandeln zu können (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Anfangsinfusionsrate für die ergänzende Analgesie bei spontan atmenden anästhesierten Patienten beträgt 0,04 µg/kg/min und ist im weiteren Verlauf der Wirkung anzupassen. Bisher wurden Infusionsraten im Bereich von 0,025 bis 0,1 µg/kg/min untersucht.

Bolusinjektionen werden bei spontan atmenden anästhesierten Patienten nicht empfohlen.

Begleitmedikation
Remifentanil verringert die für die Anästhesie erforderlichen Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanil wurden die Dosen der in der Anästhesie verwendeten Substanzen Isofluran, Thiopental, Propofol, Midazolam und Temazepam um bis zu 75 % reduziert.

Richtlinien für das Absetzen in der unmittelbaren postoperativen Phase
Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sollte Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Re-

Tabelle 1: Dosierungsrichtlinien für Erwachsene

	REMIFENTANIL-BOLUS-INJEKTION (µg/kg)	**KONTINUIERLICHE REMIFENTANIL-INFUSION (µg/kg/min)**	
		Anfangsrate	**Bereich**
	Einleitung der Anästhesie		
	1 (verabreicht über mindestens 30 sek.)	0,5 bis 1	–
Begleitanästhetikum	**Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten**		
• Lachgas (66 %)	0,5 bis 1	0,4	0,1 bis 2
• Isofluran (Initialdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2
• Propofol (Initialdosis 100 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2

mifentanil andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums muss ein ausreichend langer Zeitraum eingeräumt werden. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der notwendigen postoperativen Versorgung des Patienten angemessen sein.

Falls das länger wirksame Analgetikum vor dem Ende der Operation noch nicht die entsprechende Wirkung erzielt hat, muss Remifentanil zur Aufrechterhaltung der Analgesie während der unmittelbaren postoperativen Phase möglicherweise weiterhin verabreicht werden, bis das länger wirksame Analgetikum seine maximale Wirkung erreicht hat.

Darüber hinaus wird empfohlen, die Patienten postoperativ engmaschig auf Schmerzen, Hypotonie und Bradykardie zu überwachen.

Weitere Informationen zur Anwendung bei künstlich beatmeten Intensivpatienten befinden sich im Abschnitt 4.2.3.

Bei spontan atmenden Patienten kann die anfängliche Infusionsrate von Remifentanil auf 0,1 µg/kg/min abgesenkt und anschließend alle 5 Minuten in Stufen von 0,025 µg/kg/min gesteigert oder verringert werden, um das Ausmaß der Analgesie und den Grad der Atemdepression auszubalancieren.

Bei spontan atmenden Patienten werden während der postoperativen Phase keine Bolusinjektionen für die Analgesie empfohlen.

Verabreichung per Target Controlled Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten
Remifentanil TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle 1 weiter oben für die manuell gesteuerte Infusion). Zusammen mit diesen Substanzen kann im Allgemeinen bei einem Remifentanil-Zielblutspiegel von 3 bis 8 ng/ml eine ausreichende Analgesie für die Einleitung der Anästhesie und die Operation erreicht werden. Remifentanil sollte entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden. Für besonders Schmerzreiz-stimulierende operative Eingriffe können Zielblutspiegel von bis zu 15 ng/ml benötigt werden.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden (siehe Tabelle 1 weiter oben für die manuell gesteuerte Infusion).
Die folgende Tabelle zeigt die Remifentanil-Blutspiegel, die nach dem TCI-Ansatz für verschiedene manuell gesteuerte Infusionsraten im Steady state erzielt werden.

Tabelle 2: Mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto (1997) geschätzte Remifentanil-Blutspiegel (ng/ml) bei einem 70 kg schweren und 170 cm großen 40-jährigen männlichen Patienten bei verschiedenen manuell gesteuerten Infusionsraten (µg/kg/min) im Steady state

Infusionsrate von Remifentanil (µg/kg/min)	Blutspiegel von Remifentanil (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

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Verabreichung von Remifentanil per TCI für die Anästhesie unter Spontanatmung nicht empfohlen.

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Phase
Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Infusion gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei einem rechnerischen Remifentanil-Spiegel im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Analgesie bereits vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt sein (siehe auch *Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Phase* im Abschnitt *Verabreichung per manuell gesteuerter Infusion (MCI)* weiter oben).

Die Verabreichung von Remifentanil per TCI für die postoperative Analgesie wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten vorliegen.

4.2.1.2 Kinder (1 bis 12 Jahre)

Obwohl verschiedene Studien auf eine mögliche gleichzeitige Anwendung von Remifentanil und einem intravenösen Anästhetikum wie Propofol hindeuten, sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen zu geben.

Remifentanil TCI wurde bei Kindern nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Remifentanil per TCI bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Aufrechterhaltung der Anästhesie
Für die Aufrechterhaltung der Anästhesie werden die folgenden Dosen von Remifentanil empfohlen (siehe Tabelle 3 auf Seite 3).

Wird Remifentanil als Bolusinjektion verabreicht, sollte sich diese über mindestens 30 Sekunden erstrecken. Wurde nicht gleichzeitig eine Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach Start der Remifentanil-Infusion beginnen.
Bei alleiniger Verabreichung von Lachgas (70 %) und Remifentanil sollten die Infusionsraten zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zwischen 0,4 und 3 µg/kg/min liegen. Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen darauf schließen, dass 0,4 µg/kg/min eine geeignete Initialdosis sind; spezifischen Studien hierzu liegen jedoch nicht vor.

Kinder sind sorgfältig zu überwachen, und die Dosis ist der für den chirurgischen Eingriff erforderlichen Anästhesietiefe anzupassen.

Begleitmedikation
In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran, Halothan und Sevofluran wie oben empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Es liegen keine aussagekräftigen Daten betreffend Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung anderer Hypnotika mit Remifentanil vor. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung mit Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln sollten auf die niedrigste wirksame Dosis und eine möglichst kurze Behandlungsdauer begrenzt werden (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 4.5).

Richtlinien für die Versorgung der Patienten in der unmittelbaren postoperativen Phase/Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil
Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sollte Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanil andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums muss ein ausreichend langer Zeitraum eingeräumt werden. Die Wahl des(r) Arzneimittel(s), die Dosis und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten im Voraus geplant und individuell so angepasst werden, dass sie für den chirurgischen Eingriff und das Ausmaß der voraussichtlichen postoperativen Versorgung geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.2.1.3 Neugeborene und Säuglinge (bis 1 Jahr)

Trotz einiger unterstützender klinischer Daten sind die Erfahrungen zur Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen begrenzt (unter 1 Jahr, siehe Abschnitt 5.1). Das pharmakokinetische Profil der Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (jünger als 1 Jahr) ist – nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – mit dem pharmakokinetischen Profil Erwachsener vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch wird die Anwendung von Remifentanil in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung im Rahmen einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA):
Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanil im Rahmen einer TIVA bei Säuglin-

gen (siehe Abschnitt 5.1). Jedoch sind die klinischen Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

4.2.1.4 Spezielle Patientengruppen

Für Dosierungsempfehlungen für spezielle Patientengruppen (ältere und adipöse Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, neurochirurgische Patienten und ASA-III/IV-Patienten) siehe Abschnitt 4.2.4.

4.2.2 Anästhesie in der Herzchirurgie

Verabreichung per manuell gesteuerter Infusion (MCI)

Dosierungsempfehlungen für Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Einleitungsphase der Anästhesie

Nach Verabreichung eines Hypnotikums zur Erlangung der Bewusstlosigkeit sollte Remifentanil mit einer initialen Infusionsrate von 1 µg/kg/min gegeben werden. Die Anwendung von Remifentanil-Bolusinjektionen während der Einleitung der Anästhesie wird bei herzchirurgischen Patienten nicht empfohlen. Die endotracheale Intubation sollte frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion durchgeführt werden.

Erhaltungsphase der Anästhesie

Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsrate von Remifentanil dem Bedarf des Patienten angepasst werden. Falls erforderlich, können zusätzliche Bolusinjektionen verabreicht werden. Bei kardialen Hochrisikopatienten, wie z. B. Patienten, die sich einer Herzklappenoperation unterziehen oder eine schlechte linksventrikuläre Funktion haben, sollte eine maximale Bolusdosis von 0,5 µg/kg verabreicht werden.

Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für kardiopulmonale Bypassoperationen in Hypothermie (siehe Abschnitt 5.2).

Begleitmedikation

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung anderer Hypnotika mit Remifentanil sind aufgrund fehlender Daten nicht möglich (siehe Abschnitt *Verabreichung per manuell gesteuerter Infusion (MCI), Begleitmedikation* weiter oben).

Richtlinien für die postoperative Versorgung der Patienten

Fortführung der postoperativen Analgesie mit Remifentanil vor der Extubation

Es wird empfohlen, dass die zuletzt verwendete intraoperative Infusionsrate von Remifentanil während der Verlagerung des Patienten in den Aufwachraum beibehalten wird. Im Aufwachraum sollte das Ausmaß der Analgesie und Sedierung des Patienten engmaschig überwacht und die Infusionsrate von Remifentanil dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden (für weitere Informationen zur Behandlung von Intensivpatienten siehe Abschnitt 4.2.3).

Tabelle 3: Dosierungsrichtlinien für Kinder (1 bis 12 Jahre)

BEGLEIT-ANÄSTHETIKUM*	REMIFENTANIL-BOLUS-INJEKTION (µg/kg)	KONTINUIERLICHE REMIFENTANIL-INFUSION (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Erhaltungsrate
Halothan** (Initialdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 1,3
Sevofluran (Initialdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 0,9
Isofluran (Initialdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 bis 0,9

* gleichzeitig verabreicht mit Lachgas / Sauerstoff im Verhältnis 2 : 1

** soweit verfügbar

Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anästhesie in der Herzchirurgie

INDIKATION	REMIFENTANIL-BOLUS-INJEKTION (µg/kg)	KONTINUIERLICHE REMIFENTANIL-INFUSION (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Typische Infusionsraten
Einleitung der Anästhesie	Nicht empfohlen	1	–
Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten			
• Isofluran (Initialdosis 0,4 MAC)	0,5 bis 1	1	0,003 bis 4
• Propofol (Initialdosis 50 µg/kg/min)	0,5 bis 1	1	0,01 bis 4,3
Fortführung der postoperativen Analgesie vor der Extubation	Nicht empfohlen	1	0 bis 1

Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Vor dem Absetzen von Remifentanil müssen den Patienten alternative Analgetika und Sedativa zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt verabreicht werden, damit die therapeutischen Wirkungen dieser Arzneimittel rechtzeitig einsetzen. Es wird daher empfohlen, die Wahl des(r) Arzneimittel(s), die Dosis und den Zeitpunkt der Verabreichung zu planen, bevor die Beatmung abgesetzt wird.

Richtlinien für das Absetzen von Remifentanil

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil wurde bei Herzpatienten unmittelbar nach dem Absetzen von Remifentanil über Hypertonie, Frösteln und Schmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko dieser Nebenwirkungen zu minimieren, muss für eine ausreichende alternative Analgesie (wie oben beschrieben) gesorgt werden, bevor die Remifentanil-Infusion abgesetzt wird. Die Infusionsrate sollte vor dem endgültigen Absetzen in Intervallen von mindestens 10 Minuten um je 25 % reduziert werden. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsrate von Remifentanil nicht erhöht, sondern nur noch verringert und bei Bedarf durch alternative Analgetika ergänzt werden. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollten mit anderen geeigneten Arzneimitteln behandelt werden.

Werden im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie muss bei diesen Arzneimitteln stets gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

Verabreichung per Target Controlled Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie

Remifentanil TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe *Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie in Abschnitt 4.2.2*). Zusammen mit diesen Substanzen wird eine ausreichende Analgesie in der Herzchirurgie im Allgemeinen bei Remifentanil-Zielblutspiegeln erreicht, die am oberen Ende des bei allgemeinchirurgischen Eingriffen genutzten Bereichs liegen. Nach Dosistitration von Remifentanil entsprechend dem individuellen Ansprechen der Patienten wurden in klinischen Studien Blutspiegel von bis zu 20 ng/ml verwendet.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrecht-

erhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden (siehe *Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie* weiter oben). Für Informationen zu den Remifentanil-Blutspiegeln, die bei manuell gesteuerter Infusion erzielt werden, siehe *Tabelle 2: Mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto (1997) geschätzte Remifentanil-Blutspiegel (ng/ml)* in Abschnitt 4.2.1.1).

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Phase

Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Infusion gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei einem rechnerischen Remifentanil-Spiegel im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Analgesie vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt sein (siehe *Richtlinien für das Absetzen in der unmittelbaren postoperativen Phase* in Abschnitt 4.2.1.1).

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

Kinder (1 bis 12 Jahre)

Obwohl einige Erfahrungen mit der Anwendung in der Herzchirurgie vorliegen, sind diese nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung geben zu können.

4.2.3 Anwendung in der Intensivmedizin

4.2.3.1 Erwachsene

Remifentanil kann zur Analgesie bei künstlich beatmeten Intensivpatienten angewendet werden. Falls erforderlich, sollten zusätzlich Sedativa verabreicht werden.

Remifentanil wurde in gut kontrollierten klinischen Studien bei Intensivpatienten bis zu drei Tagen hinreichend geprüft. Da nur vereinzelte Berichte über eine Behandlungsdauer von mehr als drei Tagen vorliegen, kann die Sicherheit und Wirksamkeit für eine längere Behandlung nicht als erwiesen angesehen werden. Daher wird eine Anwendung von mehr als drei Tagen nicht empfohlen.

Die Verabreichung von Remifentanil per TCI wird für Patienten auf der Intensivstation nicht empfohlen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, die Anwendung von Remifentanil mit einer Infusionsrate von 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) bis 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h) zu beginnen. Die Infusionsrate sollte in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) so angepasst werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung und Analgesie erreicht wird. Zwischen den Dosisanpassungen sollte ein Zeitraum von mindestens 5 Minuten liegen. Der Grad der Sedierung und Analgesie sollte sorgfältig überwacht, regelmäßig überprüft und die Infusionsrate von Remifentanil entsprechend angepasst werden. Ist eine Infusionsrate von 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) erreicht und der gewünschte Grad der Sedierung noch nicht erzielt, wird empfohlen, mit der Gabe eines geeigneten Sedativums zu beginnen (siehe unten). Die Dosis des Sedativums ist so einzustellen, dass der gewünschte Grad der Sedierung erreicht wird. Falls eine Verstärkung der analgetischen Wirkung erforderlich ist, kann dann die Infusionsrate von Remifentanil in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) weiter erhöht werden.

Die folgende Tabelle fasst die Anfangsinfusionsraten und den typischen Dosisbereich zur Erlangung der Analgesie und Sedierung bei individuellen Patienten zusammen:

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung von Remifentanil in der Intensivmedizin

KONTINUIERLICHE REMIFENTANIL-INFUSION µg/kg/min (µg/kg/h)	
Anfangsrate	**Bereich**
0,1 (6) bis 0,15 (9)	0,006 (0,36) bis 0,74 (44,4)

Bolusinjektionen von Remifentanil werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.
Durch die Anwendung von Remifentanil wird die erforderliche Dosis von gleichzeitig eingesetzten Sedativa reduziert. Typische Anfangsdosen von Sedativa, falls diese benötigt werden, sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Tabelle 6: Empfohlene Initialdosis von Sedativa, falls erforderlich

Sedativum	**Bolus (mg/kg)**	**Infusionsrate (mg/kg/h)**
Propofol	Bis zu 0,5	0,5
Midazolam	Bis zu 0,03	0,03

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

Zusätzliche Analgesie bei beatmeten Patienten, die schmerzhaften Maßnahmen unterzogen werden

Eine Erhöhung der bestehenden Infusionsrate von Remifentanil kann erforderlich sein, um eine zusätzliche analgetische Abdeckung für beatmete Patienten zu erzielen, die Schmerzreiz-stimulierenden und/oder schmerzhaften Maßnahmen, wie endotracheales Absaugen, Wundversorgung und Physiotherapie, unterzogen werden. Es wird empfohlen, für mindestens 5 Minuten vor Beginn der Schmerzreiz-stimulierenden Maßnahme eine Infusionsrate von mindestens 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) Remifentanil aufrechtzuerhalten. Weitere Dosisanpassungen können alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25 % bis 50 % in Erwartung von oder als Reaktion auf einen erhöhten analgetischen Bedarf erfolgen. Zur Erlangung einer zusätzlichen Analgesie während schmerzhafter und Schmerzreiz-stimulierender Maßnahmen wurde eine mittlere Infusionsrate von 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) mit Maximalwerten von 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/h) eingesetzt.

Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist unabhängig von der Dauer der Infusion innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanil in der Intensivmedizin ist die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung, verstärkter Schmerzen und damit einhergehender hämodynamischer Veränderungen zu bedenken (siehe Abschnitt 4.4). Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil alternative Analgetika und Sedativa zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt verabreicht werden, damit die therapeutischen Wirkungen dieser Arzneimittel rechtzeitig einsetzen können, um verstärkten Schmerzen und damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Deshalb wird empfohlen, die Wahl des(r) Arzneimittel(s), die Dosis und den Zeitpunkt der Verabreichung bereits vor dem Absetzen von Remifentanil zu planen. Lang wirksame oder intravenöse oder lokale Analgetika, die vom Pflegepersonal oder vom Patienten gesteuert werden können, sind alternative Optionen für die Analgesie, die entsprechend den Bedürfnissen der Patienten sorgfältig ausgewählt werden sollten.

Eine längerfristige Verabreichung von µ-Opioidagonisten kann zur Toleranzentwicklung führen.

Richtlinien für die Extubation und das Absetzen von Remifentanil

Um ein sanftes Erwachen aus einer Remifentanil-basierten Anästhesie zu gewährleisten, wird empfohlen, die Infusionsrate von Remifentanil über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde vor der Extubation schrittweise auf 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) zu reduzieren.

Nach der Extubation sollte die Infusionsrate vor dem endgültigen Absetzen in Intervallen von mindestens 10 Minuten um jeweils 25 % reduziert werden. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsrate von Remifentanil nicht erhöht, sondern nur noch verringert und bei Bedarf durch alternative Analgetika ergänzt werden.

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

Werden im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen einer adäquaten Analgesie muss bei diesen Arzneimitteln stets gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

4.2.3.2 Pädiatrische Intensivpatienten

Obwohl einige Erfahrungen mit der Anwendung von Remifentanil bei pädiatrischen Intensivpatienten vorliegen, sind diese nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung geben zu können.

4.2.3.3 Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich jener, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, sind keine Anpassungen der oben empfohlenen Dosierungen erforderlich. Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert (siehe Abschnitt 5.2).

4.2.4 Spezielle Patientengruppen

4.2.4.1 Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeine Anästhesie
Bei dieser Population ist bei der Verabreichung von Remifentanil Vorsicht geboten.

Die Initialdosis von Remifentanil sollte bei Patienten über 65 Jahre die Hälfte der empfohlenen Dosis für Erwachsene betragen und dann dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden, da bei dieser Patientenpopulation eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den pharmakodynamischen Wirkungen von Remifentanil beobachtet wurde. Diese Dosisanpassung bezieht sich auf die Anwendung in allen Phasen der Anästhesie einschließlich Einleitung, Aufrechterhaltung und unmittelbare postoperative Analgesie.

Wegen der erhöhten Empfindlichkeit älterer Patienten gegenüber Remifentanil sollte bei dieser Population bei der Verabreichung von Remifentanil per TCI die anfängliche Zielkonzentration 1,5 bis 4 ng/ml betragen und die Dosis anschließend dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie
Eine Reduzierung der Initialdosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.2).

Anwendung in der Intensivmedizin
Eine Reduzierung der Initialdosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt Anwendung in der Intensivmedizin weiter oben).

4.2.4.2 Adipöse Patienten

Bei der manuell gesteuerten Infusion wird bei adipösen Patienten empfohlen, die Dosierung zu reduzieren und auf Basis des idealen Körpergewichts vorzunehmen, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanil besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren.

Bei der in dem Modell nach Minto verwendeten Berechnung der fettfreien Körpermasse (LBM) wird das LBM bei Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) über 35 kg/m^2 und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m^2 eher zu gering eingeschätzt. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte Remifentanil per TCI sorgfältig dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

4.2.4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auf Basis der bisher durchgeführten Untersuchungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich Intensivpatienten nicht erforderlich. Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist jedoch bei diesen Patienten reduziert.

4.2.4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse an einer begrenzten Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion rechtfertigen keine speziellen Dosierungsempfehlungen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können jedoch etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen Wirkungen von Remifentanil reagieren (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis sollte dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

4.2.4.5 Neurochirurgische Patienten

Begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten, die sich einem neurochirurgischen Eingriff unterzogen, haben gezeigt, dass keine besonderen Dosierungsempfehlungen erforderlich sind.

4.2.4.6 ASA-III/IV-Patienten

Allgemeinanästhesie
Da zu erwarten ist, dass die hämodynamischen Wirkungen potenter Opioide bei ASA-III/IV-Patienten stärker ausgeprägt sind, ist bei der Verabreichung von Remifentanil bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Daher wird eine verringerte Initialdosis mit anschließender Dosissteigerung bis zum Erreichen der erforderlichen Wirkung empfohlen.

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Anwendung von Remifentanil in pädiatrischen ASA III/IV Patienten vor. Daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Bei der TCI sollte bei ASA-III- oder -IV-Patienten eine niedrigere initiale Zielkonzentration von 1,5 bis 4 ng/ml angewendet und anschließend die Dosis dem Ansprechen angepasst werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie
Eine Reduzierung der Initialdosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.5 Richtlinien für die Infusionsraten von Remifentanil für manuell gesteuerte Infusion (MCI)

Siehe Tabellen 7 bis 11 auf den Seiten 6 und 7

Art der Anwendung

Remifentanil ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nicht als epidurale oder intrathekale Injektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kontinuierliche Infusionen von Remifentanil müssen mit einem kalibrierten Infusionsgerät in eine intravenöse Infusion mit hohem Durchfluss oder über einen separaten intravenösen Infusionsschlauch verabreicht werden. Dieser Infusionsschlauch muss direkt mit der Venenkanüle verbunden oder möglichst nah an der Venenkanüle angebracht sein, um ein potenzielles Totraumvolumen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2.5 mit Tabellen mit Beispielen von Infusionsraten pro Körpergewicht, die dazu beitragen, Remifentanil entsprechend den anästhetischen Erfordernissen des Patienten zu titrieren).

Es ist darauf zu achten, dass ein Verstopfen oder Diskonnektion der Infusionsschläuche vermieden und die Infusionsschläuche nach der Anwendung ausreichend durchgespült werden, um Restmengen von Remifentanil zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Intravenöse Infusionsschläuche/Infusionssysteme müssen nach Beendigung der Anwendung entfernt werden, um eine versehentliche Verabreichung zu vermeiden.

Remifentanil kann auch per Target Controlled Infusion (TCI) mit einem dafür zugelassenen Infusionsgerät verabreicht werden, in die das Pharmakokinetik-Modell nach Minto mit Kovariaten für Alter und fettfreie Körpermasse (Lean Body Mass, LBM) inkorporiert ist.

Remifentanil darf nach der Auflösung des lyophilisierten Pulvers nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Remifentanil, andere Fentanyl-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Die Verwendung von Remifentanil als alleinige Substanz bei der Einleitung der Narkose ist kontraindiziert.
Da die Formulierung Glycin enthält, ist die epidurale und intrathekale Anwendung von Remifentanil-hameln kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Remifentanil sollte nur in einer Einrichtung, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell in der Anwendung von Anästhetika, der Erkennung und Behandlung der zu erwartenden Nebenwirkungen potenter Opioide sowie der respiratorischen und kardialen Reanimation geschult sind. Zu der entsprechenden Schulung müssen auch das Freimachen und die Freihaltung der Atemwege sowie die assistierte Beatmung gehören.

Da beatmete Intensivpatienten für eine Behandlungsdauer von länger als drei Tagen nicht hinreichend untersucht wurden, sind Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht belegt. Deshalb wird eine längere Verabreichung bei Intensivpatienten nicht empfohlen.

Remifentanil sollte nicht als Analgetikum bei Maßnahmen eingesetzt werden, bei denen Patienten bei Bewusstsein sind oder während der Maßnahme keine Atemhilfe erhalten.

Rasches Abklingen der Wirkung
Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil können die Patienten schnell aus der Narkose aufwachen, und innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen von Remifentanil ist keine

Tabelle 7: Infusionsraten von Remifentanil (ml/kg/h)

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

Tabelle 8: Infusionsraten von Remifentanil (ml/h) für eine Lösung mit 20 µg/ml

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

Tabelle 9: Infusionsraten von Remifentanil (ml/h) für eine Lösung mit 25 µg/ml

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

Tabelle 10: Infusionsraten von Remifentanil (ml/h) für eine Lösung mit 50 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Körpergewicht des Patienten (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0

Fortsetzung auf Seite 7

Opioidwirkung mehr vorhanden. Bei Verabreichung eines µ-Opioidagonisten wie Remifentanil in der Intensivmedizin ist die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung, verstärkter Schmerzen und damit einhergehender hämodynamischer Veränderungen zu beachten)siehe Abschnitt 4.2). Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil alternative Analgetika und Sedativa zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt verabreicht werden, damit die therapeutischen Wirkungen dieser Arzneimittel rechtzeitig einsetzen können, um verstärkten Schmerzen und damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen.

Bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollte Patienten bereits vor dem Absetzen von Remifentanil andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum eingeräumt werden. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff und dem Ausmaß der postoperativen Versorgung angemessen sein. Werden im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt, muss der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie bei diesen Arzneimitteln stets gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

Absetzen der Behandlung und Entzugssyndrom

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Absetzen der Therapie zur Entstehung eines Entzugssyndroms führen. Gelegentlich wurden bei abruptem Absetzen von Remifentanil, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als 3 Tagen, über Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitation berichtet. In diesen Fällen haben sich die erneute Einleitung und ein Ausschleichen der Infusion als nützlich erwiesen. Die Anwendung von Remifentanil-hameln bei beatmeten Intensivpatienten wird nicht für eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Tagen empfohlen.

Muskelrigidität – Vorbeugung und Behandlung

Bei der empfohlenen Dosierung kann Muskelrigidität auftreten. Die Inzidenz der Muskelrigidität ist abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Bolusinjektionen sollten daher über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

Eine durch Remifentanil ausgelöste Muskelrigidität muss unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten mit adäquaten supportiven Maßnahmen einschließlich Atemhilfe behandelt werden. Eine während der Einleitung der Anästhesie auftretende starke Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung eines Muskelrelaxans und/oder die zusätzliche Gabe von Hypnotika behandelt werden. Eine während der Anwendung von Remifentanil als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch Absetzen von Remifentanil oder durch Verringern der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remi-

Fortsetzung Tabelle 10

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

Tabelle 11: Infusionsraten von Remifentanil (ml/h) für eine Lösung mit 250 µg/ml

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

fentanil-Infusion klingt die Muskelrigidität innerhalb von Minuten ab. Alternativ kann ein µ-Opioidantagonist verabreicht werden. Dies kann jedoch zur Aufhebung oder Abschwächung der analgetischen Wirkung von Remifentanil führen.

Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen und Behandlung
Eine starke Analgesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanil sollte daher nur in Einrichtungen angewendet werden, in denen adäquate Möglichkeiten für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression zur Verfügung stehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und mit stark eingeschränkter Leberfunktion geboten. Diese Patienten können etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen Wirkungen von Remifentanil reagieren. Die Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanil sollte dem individuellen Bedarf der Patienten angepasst werden.

Das Auftreten einer Atemdepression ist angemessen zu behandeln. Hierzu gehört eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % oder ein vorübergehendes Absetzen der Infusion. Remifentanil verursachte selbst nach längerer Anwendung keine rezidivierende Atemdepression. Bei Vorliegen von Störfaktoren (z. B. unbeabsichtigte Verabreichung von Bolusdosen [siehe Abschnitt weiter unten] und gleichzeitige Verabreichung länger wirksamer Opioide) wurden jedoch Atemdepressionen berichtet, die bis zu 50 Minuten nach Absetzen der Infusion auftraten. Da viele Faktoren die postoperative Erholung beeinflussen können, ist es wichtig sicherzustellen, dass der Patient bei vollem Bewusstsein ist und ausreichend spontan atmet, ehe er den Aufwachraum verlässt.

Kardiovaskuläre Wirkungen
Hypotonie und Bradykardie, die zu Asystolie und Herzstillstand führen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8), lassen sich je nach Erfordernis durch Verringerung der Remifentanil-Infusionsrate, durch Dosisreduktion anderer gleichzeitig verwendeter Anästhetika oder durch intravenöse Flüssigkeitssubstitution sowie Gabe vasopressorisch wirkender Arzneimittel oder Anticholinergika unter Kontrolle bringen.

Geschwächte, hypovolämische und ältere Patienten können auf die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanil empfindlicher reagieren.

Unbeabsichtigte Verabreichung
In dem Totraum des intravenösen Infusionsschlauchs und/oder der Kanüle kann noch eine genügende Menge Remifentanil enthalten sein, um Atemdepression, Apnoe und/oder Muskelrigidität zu verursachen, wenn der Infusionsschlauch mit intravenösen Flüssigkeiten oder anderen Arzneimitteln durchgespült wird. Dies lässt sich vermeiden, wenn Remifentanil in eine schnell fließende intravenöse Infusion oder über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht wird, der nach Absetzen von Remifentanil entfernt wird.

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Remifentanil-hameln und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Remifentanil-hameln zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Remifentanil-hameln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Remifentanil-hameln als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Neugeborene und Säuglinge
Über die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remifentanil wird nicht durch Plasmacholinesterase metabolisiert. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, sind daher nicht zu erwarten.

Remifentanil verringert bei der manuell gesteuerten Infusion oder TCI die für die Anästhesie erforderlichen Dosen von Inhalations- und i. v. Anästhetika sowie von Benzodiazepinen (siehe weiter unten und auch

Abschnitte 4.2 und 4.4). Werden die Dosen von gleichzeitig verabreichten zentral dämpfenden Arzneimitteln nicht reduziert, kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Inzidenz der mit diesen Arzneimitteln verbundenen Nebenwirkungen kommen.

Die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) können verstärkt bei Patienten auftreten, die gleichzeitig kardiodepressiv wirkende Arzneimittel wie Betablocker und Calciumantagonisten erhalten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die gleichzeitige Gabe von Remifentanil und serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Monoaminooxidase-Hemmern (MAOI) kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von MAOI ist Vorsicht geboten. Irreversible MAOI sollten mindestens zwei Wochen vor der Anwendung von Remifentanil abgesetzt werden.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollten die Patienten auf Anzeichen eines Serotonin-Syndroms überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Therapie und bei Dosiserhöhung. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Remifentanil, anderen Opioiden und /oder gleichzeitig verabreichten serotonergen Arzneimitteln abzubrechen.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Es ist ratsam, nach dem Erhalt von Remifentanil auf alkoholische Getränke zu verzichten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Remifentanil sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Wehen und Geburt

Das Sicherheitsprofil von Remifentanil während der Wehen oder der Geburt wurde nicht untersucht. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Remifentanil zur Anwendung während der Wehen oder eines Kaiserschnittes zu empfehlen. Remifentanil passiert die Plazentaschranke, und Fentanylanaloga können beim Kind eine Atemdepression hervorrufen. Falls Remifentanil dennoch verabreicht wird, müssen die Patientin und das Neugeborene auf Anzeichen einer übermäßigen Sedierung oder Atemdepression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remifentanil beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch ausgeschieden werden und Remifentanil-ähnliche Stoffe in der Milch von Ratten nach Dosierung mit Remifentanil gefunden wurden, sollte stillenden Frauen geraten werden, das Stillen nach Verabreichung von Remifentanil für 24 Stunden zu unterbrechen.

Fertilität

Daten zur Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Remifentanil reduziert die Fertilität bei männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Remifentanil hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Falls nach der Anwendung von Remifentanil und der Behandlung mit Anästhetika eine frühzeitige Entlassung vorgesehen ist, müssen die Patienten angewiesen werden, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen. Es ist ratsam, dass der Patient auf dem Nachhauseweg begleitet wird und alkoholische Getränke meidet.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen in Verbindung mit Remifentanil sind direkte Folgen der Wirkungen von μ-Opioidagonisten. Diese Nebenwirkungen bilden sich innerhalb von Minuten nach Unterbrechung oder Dosisreduzierung der Remifentanilgabe zurück.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Im Folgenden sind die Häufigkeiten für jede Systemorganklasse aufgelistet:

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanil zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten.
Nicht bekannt:	anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt:	Abhängigkeit, Entzugssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Rigidität der Skelettmuskulatur
Selten:	Sedierung (während der Aufwachphase nach einer Allgemeinanästhesie)
Nicht bekannt:	Krampfanfälle

Herzerkrankungen

Häufig:	Bradykardie
Selten:	Asystolie/Herzstillstand nach Bradykardie bei Patienten, die mit Remifentanil in Kombination mit anderen Anästhetika behandelt wurden
Nicht bekannt:	Atrioventrikulärer Block, Arrhythmie

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	postoperativ auftretende Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	akute Atemdepression, Apnoe, Husten
Gelegentlich:	Hypoxie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich:	Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	postoperatives Frösteln
Gelegentlich:	postoperative Schmerzen
Nicht bekannt:	Toleranzentwicklung

Absetzen von Remifentanil

Nach Absetzen von Remifentanil wurden selten Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitiertheit bei plötzlicher Beendigung der Infusion berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als drei Tagen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung äußert sich in einer Verstärkung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanil. Aufgrund der sehr kurzen Wirkungsdauer von Remifentanil ist das Potenzial für schädigende Wirkungen infolge einer Überdosis auf den unmittelbaren Zeitraum nach der Verabreichung des Arzneimittels beschränkt. Das Ansprechen auf das Absetzen des Arzneimittels ist rasch, und die

Rückkehr zu den Ausgangswerten erfolgt innerhalb von 10 Minuten.

Im Falle einer Überdosierung oder einer vermuteten Überdosierung sind folgende Maßnahmen zu ergreifen: Remifentanil absetzen, die Atemwege freihalten, eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit Sauerstoff einleiten und eine ausreichende Herz-Kreislauf-Funktion aufrechterhalten. Kommt es neben der Atemdepression auch zu Muskelrigidität, kann ein Muskelrelaxans zur Unterstützung der assistierten oder kontrollierten Beatmung erforderlich sein. Zur Behandlung einer Hypotonie können intravenöse Flüssigkeiten und vasopressorisch wirkende Mittel gegeben werden. Außerdem können weitere unterstützende Maßnahmen sinnvoll sein.

Die intravenöse Verabreichung eines Opioidantagonisten wie Naloxon kann zusätzlich zur Atemhilfe als spezifisches Antidot zur Behandlung einer schweren Atemdepression angezeigt sein. Es ist nicht zu erwarten, dass die Dauer der Atemdepression nach einer Überdosis von Remifentanil länger anhält als die Wirkungsdauer des Opioidantagonisten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika; Opioidanästhetika
ATC-Code: N01A H06

Remifentanil ist ein selektiver μ-Opioidagonist mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Die μ-Opioidaktivität von Remifentanil wird durch Antagonisten wie Naloxon antagonisiert.

Histamin-Assays bei Patienten und gesunden Probanden ergaben keine Erhöhung der Histaminspiegel nach der Verabreichung von Remifentanil in Bolusdosen bis zu 30 μg/kg.

Neugeborene und Säuglinge (unter einem Jahr)
In einer randomisierten (Remifentanil: Halothan im Verhältnis 2 : 1), offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie mit 60 Neugeborenen und Säuglingen jünger als 8 Wochen (mittleres Alter 5,5 Wochen) mit einem ASA Status von I–II, welche einer Pyloromyotomie unterzogen wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil (als Dauerinfusion mit initial 0,4 μg/kg/min und ergänzenden Dosen oder entsprechenden Änderungen der Infusionsrate nach Bedarf) verglichen mit Halothan (0,4 % mit ergänzender Steigerung nach Bedarf). Die Anästhesie wurde durch zusätzliche Verabreichung von 70 % Stickoxydul (N_2O) plus 30 % Sauerstoff aufrechterhalten. Die Erholungszeiten der Remifentanilgruppe waren denen der Halothangruppe überlegen (nicht signifikant).

Verwendung im Rahmen einer Totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) – Kinder im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren:
In drei randomisierten, offenen Studien bei pädiatrischen Operationen wurde eine TIVA mit Remifentanil mit Inhalations-Anästhesien verglichen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12

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

In der Studie an unteren abdominalchirurgischen- bzw. urologischen Eingriffen, die Remifentanil/Propofol mit Remifentanil/Sevofluran verglich, trat Hypotension signifikant häufiger unter Remifentanil/Sevofluran auf und Bradykardie signifikant häufiger unter Remifentanil/Propofol. In der Studie an HNO-chirugischen Eingriffen, die Remifentanil/Propofol mit Desfluran/Stickoxydul verglich, wurde eine gegenüber Remifentanil/Propofol und den Ausgangswerten signifikant höhere Herzfrequenz unter Desfluran/Stickoxydul beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Blutspiegel von Remifentanil verlaufen innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs proportional zur verabreichten Dosis. Mit jeder Erhöhung der Infusionsrate um 0,1 μg/kg/min steigt der Blutspiegel von Remifentanil um 2,5 ng/ml an.

Verteilung
Remifentanil wird zu etwa 70 % an Plasmaproteine gebunden.
Das zentrale Verteilungsvolumen 100 ml/kg und das Steady-state-Verteilungsvolumen betragen 350 ml/kg.

Übergang in Plazenta und Muttermilch
In einer klinischen Untersuchung am Menschen war die Konzentration von Remifentanil im Blut der Mutter im Durchschnitt etwa doppelt so hoch wie im Feten. In einigen Fällen waren die fetalen Konzentrationen jedoch ähnlich hoch wie bei der Mutter. Das arteriovenöse Verhältnis der Remifentanil-Konzentrationen in der Nabelschnur lag bei etwa 30 %, was auf eine Metabolisierung von Remifentanil beim Neugeborenen schließen lässt. Bei säugenden Ratten werden Remifentanil-Abbauprodukte in die Milch transferiert.

Biotransformation
Remifentanil ist ein Esterase-metabolisiertes Opioid, das durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen metabolisiert wird. Beim Abbau von Remifentanil entsteht ein im Wesentlichen inaktiver Carbonsäure-Metabolit (Aktivität von 1/4.600 verglichen mit Remifentanil). Untersuchungen am Menschen zeigen, dass die gesamte pharmakologische Wirkung auf die Muttersubstanz zurückzuführen ist. Die Wirkung dieses Metaboliten hat daher keinerlei klinische Relevanz. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Nach ungefähr 7 bis10 Stunden werden 95 % des primären Metaboliten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion renal ausgeschieden.

Remifentanil ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

Elimination
Nach Verabreichung der empfohlenen Dosen von Remifentanil beträgt die effektive biologische Halbwertszeit 3 bis 10 Minuten.

Die mittlere Clearance von Remifentanil beträgt bei jungen gesunden Erwachsenen 40 ml/kg/min.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Clearance von Remifentanil ist bei älteren Patienten (über 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten geringfügig verringert (um etwa 25 %). Die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanil nimmt mit steigendem Alter zu. Bei älteren Patienten ist die EC_{50} von Remifentanil zur Erzeugung von Delta-Wellen im EEG um 50 % niedriger als bei jüngeren Patienten; deshalb sollte die Initialdosis von Remifentanil bei älteren Patienten um 50 % reduziert und dann vorsichtig entsprechend dem individuellen Bedarf der Patienten erhöht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die schnelle Erholung von einer auf Remifentanil basierenden Sedierung und Analgesie verläuft unabhängig von der Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Nierenfunktionsstörung selbst nach Verabreichung für bis zu 3 Tage auf der Intensivstation nicht signifikant verändert.

Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Bei Intensivpatienten mit mittelschwerer/schwerer Nierenfunktionsstörung ist zu erwarten, dass die Konzentration des Carbonsäure-Metaboli-

ten im Steady state ungefähr das 250fache der Remifentanil-Konzentration erreicht. Klinische Daten zeigen, dass eine Kumulation des Metaboliten selbst nach der Verabreichung von Remifentanil-Infusionen für bis zu 3 Tage bei diesen Patienten nicht zu klinisch relevanten μ-Opioidwirkungen führt.

Zur Sicherheit und zur Pharmakokinetik der Metaboliten nach der Infusion von Remifentanil über mehr als drei Tage liegen bisher keine Daten vor.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Remifentanil durch eine Nierenersatztherapie eliminiert wird. Der Carbonsäure-Metabolit wird während einer Hämodialyse zu 25–30 % eliminiert. Bei Patienten mit Anurie ist die Halbwertszeit des Carbonsäure-Metaboliten auf 30 Stunden verlängert.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, die auf eine Lebertransplantation warten, oder bei Patienten in der anhepatischen Phase einer Lebertransplantation unverändert. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen können etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen Wirkungen von Remifentanil reagieren. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanil sollte dem individuellen Bedarf der Patienten angepasst werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie
Die Clearance von Remifentanil ist während einer kardiopulmonalen Bypassoperation in Hypothermie (28 °C) um annähernd 20 % reduziert. Ein Absinken der Körpertemperatur um 1 °C verringert die Eliminationsclearance um 3 %.

Kinder
Die Mittelwerte für Clearance und Steady-state-Verteilungsvolumen von Remifentanil sind bei jüngeren Kindern erhöht und gehen bis zum Alter von etwa 17 Jahren auf die von jungen gesunden Erwachsenen zurück. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanil bei Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von der bei jungen gesunden Erwachsenen. Veränderungen der analgetischen Wirkung sollten nach Veränderungen der Infusionsrate von Remifentanil schnell eintreten und jenen ähnlich sein, die bei jungen gesunden Erwachsenen beobachtet werden. Die Pharmakokinetik des Carbonsäure-Metaboliten bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren ähnelt nach Bereinigung von Unterschieden im Körpergewicht der bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Remifentanil verursachte Anstiege der Aktionspotentialdauer (APD) in isolierten Purkinje-Fasern des Hundes. Nach Remifentanilgabe wurden Effekte bei Konzentrationen von 1 mikromolar und darüber beobachtet (welche höher sind als Plasma-Konzentrationen, die in der klinischen Praxis auftreten). Bei einer Remifentanil-Konzentration von 0,1 mikromolar gab es keine Effekte. Der Hauptmetabolit Remifentanilsäure zeigte keinen Effekt auf die APD bis zur maximal getesteten Konzentration von 10 mikromolar.

Akute Toxizität
Bei nicht beatmeten Mäusen, Ratten und Hunden wurden nach einzelnen, hohen intravenösen Bolusdosen von Remifentanil die erwarteten Anzeichen einer μ-Opioidintoxikation beobachtet. In diesen Studien überlebte die empfindlichste Spezies, die männliche Ratte, nach Gabe einer Dosis von 5 mg/kg.

Hypoxie bedingte intrakranielle Blutungen bei Hunden bildeten sich innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Applikation von Remifentanil zurück.

Chronische Toxizität
An nicht beatmete Ratten und Hunde verabreichte Bolusgaben von Remifentanil führten in allen untersuchten Dosisgruppen zu Atemdepression und bei Hunden zu reversiblen intrakraniellen Blutungen. Anschließende Untersuchungen zeigten, dass die Mikroblutungen Folge einer Hypoxie und nicht spezifisch für Remifentanil waren. Bei Infusionsstudien an nicht beatmeten Ratten oder Hunden wurden keine Mikrohirnblutungen beobachtet, da diese Studien mit Dosen durchgeführt wurden, die keine schwere Atemdepression hervorriefen.

Aus den präklinischen Studien lässt sich ableiten, dass die Atemdepression und ihre Folgeerscheinungen die wahrscheinlichste Ursache für potenziell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beim Menschen sind.

Bei Hunden führte die intrathekale Verabreichung der Glycinformulierung allein (d. h. ohne Remifentanil) zu Agitation, Schmerzen, Dysfunktion der Hinterbeine und Koordinationsstörungen. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen auf den Hilfsstoff Glycin zurückzuführen sind. Wegen der besseren Puffereigenschaften des Blutes, der schnelleren Verdünnung sowie der geringen Glycinkonzentration in der Formulierung von Remifentanil-hameln ist dieser Befund für die intravenöse Verabreichung von Remifentanil-hameln nicht klinisch relevant.

Studien zur Reproduktionstoxizität
Studien zum Plazentatransfer an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Jungtiere während Wachstum und Entwicklung Remifentanil und/oder seinen Metaboliten ausgesetzt sind. Bei säugenden Ratten gehen Remifentanil-Abbauprodukte in die Milch über.

Bei Untersuchung nach täglicher intravenöser Verabreichung von 0,5 mg/kg Remifentanil für mindestens 70 Tage wurde gezeigt, dass Remifentanil die Fertilität männlicher Ratten vermindert. Dies entspricht, bei Angabe als mg/m^2 Körperoberfläche, ungefähr dem 0,2-fachen einer intravenösen Infusion einer Induktionsdosis von 1 μg/kg mit einer Erhaltungsdosis von 2 μg/kg bei einem 3-stündigen operativen Eingriff oder, bei Angabe als mg/m^2 Körperoberfläche, dem 40-fachen einer einzelnen Bolusdosierung von 2 μg/kg beim Menschen.

Die Fertilität weiblicher Ratten wurde durch IV Dosen bis zu 1 mg/kg, verabreicht für mindestens 15 Tage vor der Paarung, nicht beeinträchtigt. Dies entspricht, bei Angabe als mg/m^2 Körperoberfläche, dem 0,4-fachen einer intravenösen Infusion einer Induktionsdosis von 1 μg/kg mit einer Erhaltungsdosis von 2 μg/kg bei einem 3-stündigen operativen Eingriff oder, bei Angabe als mg/m^2 Körperoberfläche, dem 80-fachen einer einzelnen Bolusdosierung von 2 μg/kg beim Menschen.

Teratogene Wirkungen wurden unter Remifentanil in Dosen von bis zu 5 mg/kg bei Ratten und 0,8 mg/kg bei Kaninchen nicht beobachtet. Die Verabreichung von Remifentanil in Dosen von bis zu 5 mg/kg i. v. an Ratten während der ganzen späten Trächtigkeit und der Laktationsperiode hatte keine signifikante Auswirkung auf Überlebensrate, Entwicklung oder Fortpflanzungsvermögen der F1-Generation.

Genotoxizität
Für Remifentanil ergaben sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität keine positiven Befunde, ausgenommen bei dem *In-vitro*-Maus-Lymphom-TK-Assay, der mit metabolischer Aktivierung ein positives Ergebnis lieferte. Da die Ergebnisse des Maus-Lymphom-Assays in weiteren *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen nicht bestätigt werden konnten, wird nicht davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Remifentanil eine genotoxische Gefährdung für Patienten darstellt.

Kanzerogenität
Mit Remifentanil wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Remifentanil-hameln darf weder mit Ringer-Lactat-Injektionslösung noch Ringerlactat- und Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung gemischt werden. Remifentanil-hameln darf nicht mit Propofol in der gleichen intravenösen Lösung gemischt werden.
Für Kompatibilitäten bei Gabe in eine laufende i. v. Infusion siehe Abschnitt 6.6.

Die Verabreichung von Remifentanil-hameln und Blut/Serum/Plasma über den gleichen intravenösen Infusionsschlauch wird nicht empfohlen, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten durch Hydrolyse zum Abbau von Remifentanil zu seinem inaktiven Metaboliten führen können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Zubereitung/Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C und bei 2–8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich zu verwenden, es sei denn die Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließen eine mikrobielle Verunreinigung aus.

Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remifentanil-hameln 1 mg
4 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe

Remifentanil-hameln 2 mg
6 ml oder 8 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe

Remifentanil-hameln 5 mg
10 ml oder 12 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe

Packungsgrößen: Packungen mit 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution:
Remifentanil-hameln sollte für die intravenöse Anwendung zubereitet werden, indem das entsprechende Volumen (wie in der folgenden Tabelle angegeben) von einem der unten aufgeführten Lösungsmittel hinzugegeben wird, so dass eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von ca. 1 mg/ml entsteht.

Präparat	Volumen des hinzuzufügenden Lösungsmittels	Konzentration der rekonstituierten Lösung
Remifentanil-hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil-hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil-hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Die Lösung schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Die rekonstituierte Lösung muss klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein.

Weitere Verdünnung:
Nach der Zubereitung der rekonstituierten Lösung darf Remifentanil-hameln 1 mg/2 mg/5 mg nicht ohne weitere Verdünnung auf Konzentrationen von 20 bis 250 µg/ml mit einer der unten aufgeführten Injektionslösungen verabreicht werden (empfohlen wird eine Verdünnung von 50 µg/ml für Erwachsene und 20 bis 25 µg/ml für Kinder ab 1 Jahr).

Für die Target Controlled Infusion (TCI) beträgt die empfohlene Verdünnung von Remifentanil-hameln 20 bis 50 µg/ml.

Die Verdünnung ist abhängig von den technischen Eigenschaften des Infusionsgeräts und dem zu erwartenden Bedarf des Patienten.

Für die Verdünnung ist eine der nachfolgenden Lösungen zu verwenden:
- Wasser für Injektionszwecke
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung

Die nachfolgenden Lösungen können ebenfalls verwendet werden, wenn das Arzneimittel in einer laufenden i. v. Infusion injiziert wird:
- Ringer-Lactat-Injektionslösung
- Ringer-Lactat- und Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung

Remifentanil-hameln ist bei Verabreichung in eine laufende i. v. Infusion mit Propofol kompatibel.

Andere Verdünnungsmittel dürfen nicht verwendet werden.

Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf feste Bestandteile überprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Idealerweise werden intravenöse Infusionen von Remifentanil-hameln unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet (siehe Abschnitt 6.3).

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassungen

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. Zulassungsnummern

85119.00.00, 85120.00.00, 85121.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/05/2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20/07/2016

10. Stand der Information

06/2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt