

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Remifentanyl-hameln 1 mg

Eine Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 1 mg Remifentanyl.

Remifentanyl-hameln 2 mg

Eine Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 2 mg Remifentanyl.

Remifentanyl-hameln 5 mg

Eine Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 5 mg Remifentanyl.

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 1 mg Remifentanyl, 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

Remifentanyl 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 Remifentanyl muss, abhängig vom Ansprechen des Patienten, individuell erfolgen.

4.2.1.1 Erwachsene

Verabreichung per manuell gesteuerter Infusion (MCI)

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	–
Begleitanaesthetikum	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

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

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

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

Einleitung der Anästhesie

Zur Einleitung der Anästhesie soll Remifentanyl zusammen mit einem Hypnotikum wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Die Gabe von Remifentanyl nach einem Hypnotikum reduziert die Inzidenz der Muskelrigidität. Remifentanyl 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 Remifentanyl erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.

Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten

Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsrate von Remifentanyl entsprechend dem Anästhesieverfahren wie in der obigen Tabelle angegeben reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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

Remifentanyl verringert die für die Anästhesie erforderlichen Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanyl 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 Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sind den Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanyl andere Analgetika zu verabreichen. 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl 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

Remifentanyl TCI soll 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 Remifentanyl-Zielblutspiegel von 3 bis 8 ng/ml eine ausreichende Analgesie für die Einleitung der Anästhesie und die Operation erreicht werden. Remifentanyl ist entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten zu titrieren. Für besonders Schmerzreiz-stimulierende operative Eingriffe können Zielblutspiegel von bis zu 15 ng/ml benötigt werden.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sind Isofluran und Propofol wie empfohlen zu verabreichen, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden (siehe Tabelle 1 weiter oben für die manuell gesteuerte Infusion).

Die folgende Tabelle zeigt die Remifentanyl-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 Remifentanyl-Blutspiegel (ng/ml) bei einem 70 kg schweren und 170 cm großen 40-jährigen männlichen Patienten bei verschiedenen manuell gesteuerten Infusionsraten ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) im Steady state

Infusionsrate von Remifentanyl ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Blutspiegel von Remifentanyl (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 Remifentanyl 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 Remifentanyl-Spiegel im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion muss die postoperative Analgesie bereits vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika aufgebaut werden (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 Remifentanyl 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 Remifentanyl und einem intravenösen Anästhetikum wie Propofol hindeuten, sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen zu geben.

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

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Für die Aufrechterhaltung der Anästhesie werden die folgenden Dosen von Remifentanyl empfohlen (siehe Tabelle 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

Wird Remifentanyl als Bolusinjektion verabreicht, soll sich diese über **mindestens 30 Sekunden** erstrecken. Wurde nicht gleichzeitig eine Bolusinjektion verabreicht, soll die Operation frühestens 5 Minuten nach Start der Remifentanyl-Infusion beginnen.

Bei alleiniger Verabreichung von Lachgas (70 %) und Remifentanyl sollen 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 Remifentanyl die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sind Isofluran, Halothan und Sevofluran wie oben empfohlen zu verabreichen, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Es liegen keine aussagekräftigen Daten betreffend Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung anderer Hypnotika mit Remifentanyl vor. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung mit Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln sollen 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 Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sind den Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanyl andere Analgetika zu verabreichen. 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 Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen begrenzt (unter 1 Jahr, siehe Abschnitt 5.1). Das pharmakokinetische Profil der Anwendung von Remifentanyl 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 Remifentanyl in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung im Rahmen einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA):

Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanyl im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Jedoch sind die klinischen Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

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.

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

Einleitungsphase der Anästhesie

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

Erhaltungsphase der Anästhesie

Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsrate von Remifentanyl 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, soll 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 Remifentanyl die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sind Isofluran und Propofol wie oben empfohlen zu verabreichen, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung anderer Hypnotika mit Remifentanyl 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 Remifentanyl vor der Extubation

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

Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Vor dem Absetzen von Remifentanyl 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 Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl wurde bei Herzpatienten unmittelbar nach dem Absetzen von Remifentanyl 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 Remifentanyl-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 Remifentanyl 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 Opiode 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

Remifentanyl TCI soll 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 Remifentanyl-Zielblutspiegeln erreicht, die am oberen Ende des bei allgemein chirurgischen Eingriffen genutzten Bereichs liegen. Nach Dosistitration von Remifentanyl entsprechend dem individuellen Ansprechen der Patienten wurden in klinischen Studien Blutspiegel von bis zu 20 ng/ml verwendet.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sind Isofluran und Propofol wie oben empfohlen zu verabreichen, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden (siehe *Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie* weiter oben). Für Informationen zu den Remifentanyl-Blutspiegeln, die bei manuell gesteuerter Infusion erzielt werden, siehe *Tabelle 2: Mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto (1997) geschätzte Remifentanyl-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 Remifentanyl-Spiegel im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion muss die postoperative Analgesie vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika aufgebaut werden (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 Remifentanyl 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

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

Remifentanyl wurde in gut kontrollierten klinischen Studien bei Intensivpatienten bis zu drei Tage 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 Remifentanyl per TCI wird für Patienten auf der Intensivstation nicht empfohlen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, die Anwendung von Remifentanyl 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 soll 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 soll ein Zeitraum von mindestens 5 Minuten liegen. Der Grad der Sedierung und Analgesie soll sorgfältig überwacht, regelmäßig überprüft und die Infusionsrate von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

Durch die Anwendung von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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) Remifentanyl 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 Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl ist unabhängig von der Dauer der Infusion innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanyl ist die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung und verstärkter Schmerzen zu bedenken. Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl

Um ein sanftes Erwachen aus einer Remifentanyl-basierten Anästhesie zu gewährleisten, wird empfohlen, die Infusionsrate von Remifentanyl 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 Remifentanyl nicht erhöht, sondern nur noch verringert und bei Bedarf durch alternative Analgetika ergänzt werden.

Nach dem Absetzen von Remifentanyl 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 Opiode 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl Vorsicht geboten.

Die Initialdosis von Remifentanyl soll 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl soll bei dieser Population bei der Verabreichung von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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/m² und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m² eher zu gering eingeschätzt. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, soll Remifentanyl 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

Bezogen auf die bei gesunden Erwachsenen verwendete Initialdosis ist keine Anpassung erforderlich, da das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl bei dieser Patientenpopulation unverändert ist. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können jedoch etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen

Wirkungen von Remifentanyl reagieren (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sollen daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis soll 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 Opiode bei ASA-III/IV-Patienten stärker ausgeprägt sind, ist bei der Verabreichung von Remifentanyl 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 Remifentanyl in pädiatrischen ASA-III/IV-Patienten vor. Daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Bei der TCI soll 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 Remifentanyl für manuell gesteuerte Infusion (MCI)

Tabelle 7: Infusionsraten von Remifentanyl (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 Remifentanyl (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 Remifentanyl (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 Remifentanyl (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
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 Remifentanyl (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

Art der Anwendung

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

Kontinuierliche Infusionen von Remifentanyl 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, Remifentanyl 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 Remifentanyl zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Intravenöse Infusionsschläuche / Infusionssysteme müssen nach Beendigung der Anwendung entfernt werden, um eine versehentliche Verabreichung zu vermeiden.

Remifentanyl 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.

Remifentanyl 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 den Wirkstoff, andere Fentanyl-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Verwendung von Remifentanyl als alleinige Substanz bei der Einleitung der Narkose ist kontraindiziert.

Da die Formulierung Glycin enthält, ist die epidurale und intrathekale Anwendung von Remifentanylhameln kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Remifentanyl 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.

Remifentanyl 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 Remifentanyl können die Patienten schnell aus der Narkose aufwachen, und innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen von Remifentanyl ist keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Bei Verabreichung eines μ -Opioidagonisten wie Remifentanyl ist die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung und verstärkter Schmerzen zu beachten. Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl, 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 Remifentanyl-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 Remifentanyl 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 Remifentanyl als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch Absetzen von Remifentanyl oder durch Verringern der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remifentanyl-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 Remifentanyl führen.

Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen und Behandlung

Eine starke Analgesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanyl 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 Remifentanyl reagieren. Die Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanyl 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. Remifentanyl verursacht 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 Remifentanyl-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 Remifentanyl empfindlicher reagieren.

Unbeabsichtigte Verabreichung

In dem Totraum des intravenösen Infusionsschlauchs und/oder der Kanüle kann noch eine genügende Menge Remifentanyl 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 Remifentanyl in eine schnell fließende intravenöse Infusion oder über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht wird, der nach Absetzen von Remifentanyl 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 Remifentanyl-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 Remifentanyl-hameln zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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).

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Remifentanyl-hameln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Remifentanyl-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

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

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

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 Remifentanyl, 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 Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

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). Remifentanyl soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Das Sicherheitsprofil von Remifentanyl während der Wehen oder der Geburt wurde nicht untersucht. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Remifentanyl zur Anwendung während der Wehen oder eines Kaiserschnittes zu empfehlen. Remifentanyl passiert die Plazentaschranke, und Fentanylanaloga können beim Kind eine Atemdepression hervorrufen. Falls Remifentanyl 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 Remifentanyl beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch ausgeschieden werden und Remifentanyl-ähnliche Stoffe in der Milch von Ratten nach Dosierung mit Remifentanyl gefunden wurden, ist stillenden Frauen zu empfehlen, das Stillen nach Verabreichung von Remifentanyl für 24 Stunden zu unterbrechen.

Fertilität

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

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

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

Falls nach der Anwendung von Remifentanyl 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 Remifentanyl sind direkte Folgen der Wirkungen von μ -Opioidagonisten. Diese Nebenwirkungen bilden sich innerhalb von Minuten nach Unterbrechung oder Dosisreduzierung der Remifentanylgabe zurück.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ 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 Remifentanyl zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Abhängigkeit, Entzugssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Rigidity 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl

Nach Absetzen von Remifentanyl 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung äußert sich in einer Verstärkung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanyl. Aufgrund der sehr kurzen Wirkungsdauer von Remifentanyl 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: Remifentanyl 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 Remifentanyl länger anhält als die Wirkungsdauer des Opioidantagonisten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Neugeborene und Säuglinge (unter einem Jahr)

In einer randomisierten (Remifentanyl: 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 Remifentanyl (als Dauerinfusion mit initial 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und ergänzenden Dosen oder entsprechenden Änderungen der Infusionsrate nach Bedarf) verglichen mit Halothan (0,4 % mit ergänzender Steigerung nach Bedarf). Die Anästhesie wurde durch zusätzliche Verabreichung von 70 % Stickoxydul (N_2O) plus 30 % Sauerstoff aufrechterhalten. Die Erholungszeiten der Remifentanylgruppe 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 Remifentanyl mit Inhalations-Anästhesien verglichen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

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) + Remifentanyl (0,125 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1,0 - 1,5 MAC) und Remifentanyl (0,125 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
HNO-Chirurgie	4 - 11 (50)	TIVA: Propofol (3 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11 (3,7)
		Inhalationsanästhesie: Desfluran (1,3 MAC) und Stickoxydul-Mischung	9,4 (2,9) Nicht signifikant
Allgemein- oder HNO-Chirurgie	2 - 12 (153)	TIVA: Remifentanyl (0,2 - 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + Propofol (100 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Vergleichbare Extubationszeiten (basierend auf begrenzten Daten)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1 - 1,5 MAC) + Stickoxydul-Mischung	

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl-Konzentrationen in der Nabelschnur lag bei etwa 30 %, was auf eine Metabolisierung von Remifentanyl beim Neugeborenen schließen lässt. Bei säugenden Ratten werden Remifentanyl-Abbauprodukte in die Milch transferiert.

Biotransformation

Remifentanyl ist ein Esterase-metabolisiertes Opioid, das durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen metabolisiert wird. Beim Abbau von Remifentanyl entsteht ein im Wesentlichen inaktiver Carbonsäure-Metabolit (Aktivität von 1/4.600 verglichen mit Remifentanyl). 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. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden etwa 95 % von Remifentanyl in Form des Carbonsäure-Metaboliten im Urin wieder gefunden.

Remifentanyl ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

Elimination

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Clearance von Remifentanyl ist bei älteren Patienten (über 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten geringfügig verringert (um etwa 25 %). Die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanyl nimmt mit steigendem Alter zu. Bei älteren Patienten ist die EC₅₀ von Remifentanyl zur Erzeugung von Delta-Wellen im EEG um 50 % niedriger als bei jüngeren Patienten; deshalb sollte die Initialdosis von Remifentanyl bei älteren Patienten um 50 % reduziert und dann vorsichtig entsprechend dem individuellen Bedarf der Patienten erhöht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl 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-Metaboliten im Steady state ungefähr das 250fache der Remifentanyl-Konzentration erreicht. Klinische Daten zeigen, dass eine Kumulation des Metaboliten selbst nach der Verabreichung von Remifentanyl-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 Remifentanyl über mehr als drei Tage liegen bisher keine Daten vor.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl reagieren. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanyl sollte dem individuellen Bedarf der Patienten angepasst werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie

Die Clearance von Remifentanyl 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 Remifentanyl sind bei jüngeren Kindern erhöht und gehen bis zum Alter von etwa 17 Jahren auf die von jungen gesunden Erwachsenen zurück. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanyl bei Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von der bei jungen gesunden Erwachsenen. Veränderungen der analgetischen Wirkung sollten nach Veränderungen der Infusionsrate von Remifentanyl 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

Remifentanyl verursachte Anstiege der Aktionspotentialdauer (APD) in isolierten Purkinje-Fasern des Hundes. Nach Remifentanylgabe wurden Effekte bei Konzentrationen von 1 Mikromolar und darüber beobachtet (welche höher sind als Plasma-Konzentrationen, die in der klinischen Praxis auftreten). Bei einer Remifentanyl-Konzentration von 0,1 Mikromolar gab es keine Effekte. Der Hauptmetabolit Remifentylsäure 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl zurück.

Chronische Toxizität

An nicht beatmete Ratten und Hunde verabreichte Bolusgaben von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl) 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 Remifentanyl-hameln ist dieser Befund für die intravenöse Verabreichung von Remifentanyl-hameln nicht klinisch relevant.

Studien zur Reproduktionstoxizität

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

Bei Untersuchung nach täglicher intravenöser Verabreichung von 0,5 mg/kg Remifentanyl für mindestens 70 Tage wurde gezeigt, dass Remifentanyl die Fertilität männlicher Ratten vermindert. Dies entspricht, bei Angabe als mg/m² 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/m² 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/m² 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/m² Körperoberfläche, dem 80-fachen einer einzelnen Bolusdosierung von 2 µg/kg beim Menschen.

Teratogene Wirkungen wurden unter Remifentanyl in Dosen von bis zu 5 mg/kg bei Ratten und 0,8 mg/kg bei Kaninchen nicht beobachtet. Die Verabreichung von Remifentanyl 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 Remifentanyl 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 Remifentanyl eine genotoxische Gefährdung für Patienten darstellt.

Kanzerogenität

Mit Remifentanyl 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.

Remifentanyl-hameln darf weder mit Ringer-Lactat-Injektionslösung noch Ringerlactat- und Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung gemischt werden.

Remifentanyl-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 Remifentanyl-hameln und Blut / Serum / Plasma über den gleichen intravenösen Infusionsschlauch wird nicht empfohlen, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten durch Hydrolyse zum Abbau von Remifentanyl 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

Remifentanyl-hameln 1 mg

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

Remifentanyl-hameln 2 mg

6 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe

Remifentanyl-hameln 5 mg

10 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 des Konzentrats 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 ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Remifentanyl-hameln 1 mg Z.Nr.: 141005
Remifentanyl-hameln 2 mg Z.Nr.: 141006
Remifentanyl-hameln 5 mg Z.Nr.: 141007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.01.2022

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.