

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remifentanyl Kabi 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung
 Remifentanyl Kabi 2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung
 Remifentanyl Kabi 5 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Remifentanyl Kabi 1 mg:
 1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 1 mg Remifentanyl.
 Remifentanyl Kabi 2 mg:
 1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 2 mg Remifentanyl.
 Remifentanyl Kabi 5 mg:
 1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid entsprechend 5 mg Remifentanyl.

Jeder ml Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung enthält 1 mg Remifentanyl, wenn die Zubereitung wie empfohlen erfolgt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes bis cremeweißes oder gelbliches kompaktes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Remifentanyl ist für die Anwendung als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie indiziert.

Remifentanyl ist zur Analgesie von mechanisch beatmeten, intensivmedizinisch behandelten Patienten im Alter von 18 Jahren und darüber indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remifentanyl darf nur in einer Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika und in der Erkennung und Behandlung der möglichen Nebenwirkungen potenter Opioide – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – geschult sind. Diese Schulung muss das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie die assistierte Beatmung einschließen.

Remifentanyl muss bei kontinuierlicher Infusion mit einem kalibrierten Infusionssystem in eine schnell fließende i. v. Infusion oder über einen separaten i. v. Infusionsschlauch verabreicht werden. Der Infusionsschlauch sollte direkt oder dicht an der venösen Verweilkanüle angeschlossen sein, um ein po-

tentielles Totraumvolumen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2.5 für weitere Informationen wie unter anderem Tabellen mit Beispielen für Infusionsgeschwindigkeiten nach dem Körpergewicht, die als Hilfe für die Anpassung der Dosierung von Remifentanyl nach dem Anästhesie-Bedarf des Patienten dienen sollen).

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass es nicht zu einer Obstruktion oder Abtrennung des Infusionsschlauchs kommt. Nach der Anwendung muss der Infusionsschlauch ausreichend durchgespült werden, um Restmengen Remifentanyl zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Um eine versehentliche Zufuhr zu vermeiden, sollten die Infusionsschläuche/-systeme nach Beendigung der Anwendung entfernt werden.

Remifentanyl kann auch als Zielwert gesteuerte Infusion (Target Controlled Infusion, TCI) über eine zugelassene Infusionspumpe, die mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto mit Kovariablen für Alter und fettfreie Körpermasse (Lean Body Mass, LBM) arbeitet, verabreicht werden.

Remifentanyl ist ausschließlich zur intravenösen Verabreichung bestimmt und darf nicht als epidurale oder intrathekale Injektion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Verdünnung

Remifentanyl sollte nach Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden. Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Für Aufbewahrungsbedingungen siehe Abschnitt 6.3.

Für die manuell-kontrollierte Infusion kann Remifentanyl Kabi auf eine Konzentration von 20 bis 250 Mikrogramm/ml (50 Mikrogramm/ml ist die für Erwachsene und 20 bis 25 Mikrogramm/ml die für Kinder ab 1 Jahr empfohlene Konzentration) verdünnt werden.

Für die Verabreichung per TCI ist die empfohlene Verdünnung von Remifentanyl Kabi 20 bis 50 Mikrogramm/ml.

4.2.1 Allgemeinanästhesie

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

4.2.1.1 Erwachsene**Verabreichung als manuell gesteuerte Infusion (MCI)**

Siehe Tabelle 1

Remifentanyl sollte als Bolusinjektion im Rahmen der Einleitung der Anästhesie über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

In den unten empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie in Tabelle 1 empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden (siehe unten, Abschnitt „Begleitmedikation“). Es liegen keine Daten für Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer als der in Tabelle 1 angegebenen Hypnotika mit Remifentanyl vor.

Einleitung der Anästhesie

Zur Einleitung der Anästhesie sollte Remifentanyl mit einem Hypnotikum wie Propofol, Thiopental oder Isofluran angewendet werden. Die Verabreichung von Remifentanyl im Anschluss an ein Hypnotikum wird die Inzidenz von Muskelrigidität verringern. Remifentanyl kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 bis 1 Mikrogramm/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion von 1 Mikrogramm/kg (über mindestens 30 Sekunden) verabreicht werden. Wenn die endotracheale Intubation später als 8 bis 10 Minuten nach Beginn der Remifentanyl-Infusion erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.

Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei beatmeten Patienten

Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl entsprechend dem in der Tabelle 1 aufgeführten Anästhesieverfahren reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remi-

Tabelle 1: Dosierungsrichtlinien für Erwachsene

	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (Mikrogramm/kg)	REMIFENTANIL DAUERINFUSION	
		(Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangs- geschwindigkeit	Bereich
	Narkoseeinleitung		
	1 (über mindestens 30 Sek. verabreicht)	0,5 bis 1	–
Anästhetische Begleitmedikation	Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten		
• Lachgas (66 %)	0,5 bis 1	0,4	0,1 bis 2
• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2
• Propofol (Anfangsdosis 100 Mikrogramm/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

fentanyl kann die Infusionsgeschwindigkeit während der Anästhesie alle 2 bis 5 Minuten um 25 % bis 100 % nach oben bzw. um 25 % bis 50 % nach unten angepasst werden, um den gewünschten Ansprechgrad an den μ -Opioid-Rezeptoren zu erzielen. Als Gegenmaßnahme bei zu flacher Anästhesie kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche Bolusinjektion erfolgen.

Allgemeinanästhesie bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesicherten Atemwegen (z. B. Anästhesie mittels Larynxmaske)

Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesicherten Atemwegen ist eine Atemdepression wahrscheinlich. Besondere Vorsicht ist erforderlich, um die Dosis den Erfordernissen des Patienten anzupassen und auch eine Beatmung des Patienten kann erforderlich sein. Adäquate Einrichtungen für die Überwachung von Patienten, denen Remifentanyl verabreicht wurde, sollten zur Verfügung stehen. Die empfohlene anfängliche Infusionsgeschwindigkeit für die ergänzende Analgesie bei spontan atmenden anästhesierten Patienten beträgt 0,04 Mikrogramm/kg/min und wird entsprechend der Wirkung angepasst. Es wurden Infusionsgeschwindigkeiten im Bereich von 0,025 bis 0,1 Mikrogramm/kg/min untersucht.

Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten werden Bolusinjektionen nicht empfohlen.

Remifentanyl sollte bei Eingriffen, bei denen Patienten bei Bewusstsein bleiben oder während des Eingriffs keinerlei Unterstützung der Atemwege erfolgt, nicht als Analgetikum verwendet werden.

Begleitmedikation

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanyl konnten die Dosen der folgenden im Rahmen der Anästhesie verabreichten Substanzen um bis zu 75 % reduziert werden: Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam.

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Daher sollte Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, und bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanyl andere Analgetika verabreicht werden. Bei den länger wirksamen Analgetika ist ein ausreichend langer Zeitraum einzuplanen, bis diese ihre maximale Wirkung erreichen. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der postoperativen Versorgung angepasst werden.

Wenn ein länger wirksames Analgetikum vor dem Ende einer Operation noch nicht die entsprechende Wirkung erzielt hat, kann Remifentanyl in der unmittelbaren postoperativen Periode zur Aufrechterhaltung der Analgesie weiter verabreicht werden, bis

das länger wirksame Analgetikum seine maximale Wirkung erreicht hat.

Wenn Remifentanyl nach dem Eingriff weiterhin verabreicht wird, darf dies nur in einer Einrichtung erfolgen, **die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und unter engmaschiger Kontrolle von Personen, die speziell in der Erkennung und Behandlung der Wirkungen potenter Opiode auf die Atmung geschult sind.**

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

Weitere Informationen zur Verabreichung bei mechanisch beatmeten intensivmedizinischen Patienten enthält Abschnitt 4.2.3.

Bei spontan atmenden Patienten kann die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl auf 0,1 Mikrogramm/kg/min reduziert werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann alle 5 Minuten in Stufen von 0,025 Mikrogramm/kg/min erhöht oder verringert werden, um das Ausmaß der Analgesie gegen den Grad der Atemdepression auszubalancieren.

Bei spontan atmenden Patienten werden Bolusinjektionen zur Analgesie in der postoperativen Periode nicht empfohlen.

Verabreichung als Zielwert gesteuerte Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei beatmeten Patienten

Eine Remifentanyl-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 auf Seite 1 zur manuell gesteuerten Infusion). Üblicherweise lässt sich zusammen mit diesen Substanzen mit Remifentanyl-Ziel-Blutkonzentrationen von 3 bis 8 ng/ml eine für die Einleitung der Anästhesie und Operation ausreichende Analgesie erzielen. Remifentanyl sollte nach dem individuellen Patientenbedarf titriert werden. Für besonders schmerzhaft operative Eingriffe können Ziel-Blutkonzentrationen von bis zu 15 ng/ml erforderlich sein.

In den in Tabelle 1 empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl signifikant die Menge

der zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu verhindern (siehe Tabelle 1 auf Seite 1 zur manuell gesteuerten Infusion).

Die Tabelle 2 liefert die äquivalente Remifentanyl-Blutkonzentration bei Anwendung eines TCI-Ansatzes für verschiedene manuell kontrollierte Infusionsraten im Steady-State:

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Remifentanyl als TCI bei Anästhesien mit Spontanatmung nicht empfohlen.

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode

Am Ende der Operation, wenn die TCI-Infusion angehalten oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei kalkulierten Remifentanyl-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Schmerzbehandlung vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt werden (siehe Hinweise für das Absetzen/Fortführen in der postoperativen Periode unter manuell gesteuerte Infusion).

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Remifentanyl als TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.

4.2.1.2 Kinder (1 bis 12 Jahre)

Die gleichzeitige Anwendung von Remifentanyl und einem intravenösen Anästhetikum zur Einleitung der Anästhesie wurde nicht im Detail untersucht und wird daher nicht empfohlen.

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

Aufrechterhaltung der Narkose

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

Wenn Remifentanyl als Bolusinjektion verabreicht wird, sollte sich diese über mindes-

Tabelle 2: Mit Hilfe des pharmakokinetischen Minto-Modells geschätzte Remifentanyl-Blutkonzentrationen (Nanogramm/ml) (1997) bei einem 40 Jahre alten männlichen Patienten mit 70 kg und 170 cm für verschiedene manuell gesteuerte Infusionsgeschwindigkeiten (Mikrogramm/kg/min) im Steady-State

Remifentanyl Infusionsgeschwindigkeit (Mikrogramm/kg/min)	Remifentanyl Blutkonzentration (Nanogramm/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

Tabelle 3: Dosierungsrichtlinien bei Kindern (1 bis 12 Jahre)

ANÄSTHETISCHE BEGLEITMEDIKATION*	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (Mikrogramm/kg)	REMIFENTANIL DAUERINFUSION	
		(Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangs- geschwindigkeit	Erhaltungs- geschwindigkeit
Halothan (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 1,3
Sevofluran (Anfangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 bis 0,9
Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 bis 0,9

* Verabreichung mit Lachgas/Sauerstoff im Verhältnis 2 : 1

tens 30 Sekunden erstrecken. Wurde nicht gleichzeitig eine Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach dem Start der Remifentanyl-Infusion beginnen.

Bei alleiniger Verabreichung von Lachgas (70 %) und Remifentanyl sollte die Infusionsgeschwindigkeit zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zwischen 0,4 und 3 Mikrogramm/kg/min liegen. Daten, die bei der Anwendung bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen vermuten, dass 0,4 Mikrogramm/kg/min eine geeignete Anfangsdosis ist, auch wenn hierzu keine spezifischen Studien vorliegen.

Kinder sollten sorgfältig überwacht werden und die zu verabreichende Dosis sollte dem für die Operation geeigneten Analgesie-Grad angepasst werden.

Begleitmedikation

In den oben angegebenen Dosierungen verringert Remifentanyl signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran, Halothan und Sevofluran wie in Tabelle 3 empfohlen angewendet werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden. Für Dosierungsempfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Remifentanyl mit anderen Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt oben: *Verabreichung als manuell gesteuerte Infusion (MCI), Begleitmedikation*).

Richtlinien für die Versorgung der Patienten in der unmittelbaren postoperativen Periode/Beginn einer alternativen Analgesie vor Absetzen von Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Wirkungsverlustes von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Restwirkung mehr vorhanden. Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten vor dem Absetzen von Remifentanyl Analgetika erhalten. Es muss ausreichend Zeit eingeplant werden, damit länger wirksame Analgetika ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Die Auswahl des/der Arzneimittel(s), die Dosierung und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten bereits im Voraus geplant und dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der erwarteten postoperativen Versorgung individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2.1.3 Neugeborene und Säuglinge (jünger 1 Jahr)

Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen (unter einem 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). Jedoch wird die Anwendung von Remifentanyl in dieser Altersgruppe nicht empfohlen, weil keine ausreichenden Daten vorliegen.

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 Besondere Patientengruppen

Dosierungsempfehlungen für besondere Patientengruppen (ältere und adipöse Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Patienten mit neurochirurgischem Eingriff und Patienten der ASA-Klasse III/IV) enthält Abschnitt 4.2.4.

4.2.2 Herzchirurgie

Verabreichung als manuell gesteuerte Infusion

Dosierungsempfehlungen für die Anwendung in der Herzchirurgie siehe Tabelle 4 unten.

Einleitungsphase der Allgemeinanästhesie

Nach Erreichen der Bewusstlosigkeit mit Hilfe eines Hypnotikums sollte Remifentanyl mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 1 Mikrogramm/kg/min verabreicht werden. In der Herzchirurgie werden Remifentanyl-Bolusinjektionen im Rahmen der Einleitung der Anästhesie nicht empfohlen. Die endotracheale Intubation sollte frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion durchgeführt werden.

Erhaltungsphase der Allgemeinanästhesie

Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl auf die Patientenbedürfnisse abgestimmt werden. Nach Bedarf können auch zusätzliche Bolusinjektionen verabreicht werden. Bei Hochrisiko-Herzpatienten, wie z. B. Patienten, die sich einer Operation der Herzklappen unterziehen, oder Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion, sollten nur Bolusinjektionen mit einer maximalen Dosierung von 0,5 Mikrogramm/kg verabreicht werden.

Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für kardiopulmonale Bypass-Operationen in Hypothermie (siehe Abschnitt 5.2).

Begleitmedikation

In den in Tabelle 4 angegebenen Dosierungen verringert Remifentanyl signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol in den in Tabelle 4 angegebenen Dosierungen angewendet werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden. Für Dosierungsempfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Remifentanyl mit anderen Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt oben: *Verabreichung als manuell gesteuerte Infusion (MCI), Begleitmedikation*).

Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie

INDIKATION	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (Mikrogramm/kg)	REMIFENTANIL DAUERINFUSION	
		(Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangs- geschwindigkeit	Typische Infusionsge- schwindigkeiten
Einleitung der Allgemeinanästhesie	Nicht empfohlen	1	–
Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten:			
• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)	0,5 bis 1	1	0,003 bis 4
• Propofol (Anfangsdosis 50 Mikrogramm/kg/min)	0,5 bis 1	1	0,01 bis 4,3
Fortführen der postoperativen Analgesie, vor Extubation	Nicht empfohlen	1	0 bis 1

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

Verabreichung als manuell gesteuerte Infusion (MCI), Begleitmedikation).

Richtlinien für die postoperative Versorgung der Patienten

Postoperatives Fortsetzen von Remifentanyl als Analgesie vor der Extubation

Es wird empfohlen, während der Verlegung von Patienten in den Aufwachraum die am Ende der Operation verwendete Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl beizubehalten. Nach Eintreffen im Aufwachraum sollten das Ausmaß der Analgesie und der Sedierung des Patienten sorgfältig überwacht werden und die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst werden (für weitere Informationen zur Behandlung von intensivmedizinisch behandelten Patienten siehe Abschnitt 4.2.3).

Beginn 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 Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Vor dem Absetzen von Remifentanyl müssen die Patienten ausreichend früh alternative Analgetika und Sedativa erhalten, so dass diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Entsprechend wird empfohlen, die Wahl des/der Arzneimittel(s), die Dosierung und den Zeitpunkt der Verabreichung bereits vor der Entwöhnung des Patienten vom Beatmungsgerät zu planen.

Richtlinien für das Absetzen von Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl wurde bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, unmittelbar nach dem Absetzen von Remifentanyl über Hypertonie, Zittern und Schmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko dieser Nebenwirkungen zu minimieren, muss (wie oben beschrieben) vor dem Absetzen der Remifentanyl-Infusion eine ausreichende alternative Analgesie begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte in Abständen von mindestens 10 Minuten um 25% reduziert werden, bis die Infusion beendet wird. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöht werden und es sollte nur noch ausreichend dosiert und nach Bedarf zusätzlich mit alternativen Analgetika behandelt werden. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollten adäquat mit anderen Arzneimitteln behandelt werden.

Wenn im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opiode eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten postoperativen Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.

Verabreichung als Zielwert gesteuerte Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie

Eine Remifentanyl-TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anäs-

thesie bei beatmeten, erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder Inhalations-Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle 4 *Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie* in Abschnitt 4.2.2). Zusammen mit diesen Substanzen wird üblicherweise mit Remifentanyl-Ziel-Blutkonzentrationen, die dem oberen Bereich der für allgemeine Operationen empfohlenen Ziel-Blutkonzentrationen entsprechen, eine ausreichende Analgesie zur Anwendung in der Herzchirurgie erreicht. Bei der Titration von Remifentanyl nach dem individuellen Bedarf des Patienten wurden in klinischen Studien Blutkonzentrationen von bis zu 20 ng/ml eingesetzt.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden (siehe Tabelle 4 *Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie*). Für Informationen zu den Remifentanyl-Blutkonzentrationen, die bei manuell gesteuerter Infusion erzielt werden, siehe Tabelle 2: *Mit Hilfe des pharmakokinetischen Minto-Modells geschätzte Remifentanyl-Blutkonzentrationen (ng/ml) (1997) in Abschnitt 4.2.1.1.*

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode

Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Infusion angehalten oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei kalkulierten Remifentanyl-Konzentrationen 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 werden (siehe *Richtlinien für das Absetzen von Remifentanyl* in Abschnitt 4.2.1.1).

Da keine ausreichende Erfahrung vorliegt, wird die Anwendung von Remifentanyl als TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.

Kinder (1 bis 12 Jahre)

Die Daten zur Anwendung in der Herzchirurgie sind nicht ausreichend, um eine Dosierungsempfehlung geben zu können.

4.2.3 Intensivmedizin

4.2.3.1 Erwachsene

Remifentanyl kann zur Analgesie bei mechanisch beatmeten, intensivmedizinisch behandelten Patienten angewendet werden. Falls erforderlich, sollten zusätzlich sedierende Arzneimittel verabreicht werden.

Remifentanyl wurde in gut kontrollierten klinischen Studien bei intensivmedizinisch

behandelten Patienten über eine Dauer von bis zu drei Tagen untersucht. Da die Patienten nicht länger als drei Tage untersucht wurden, wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht nachgewiesen (siehe unter Abschnitt 4.2.3.3 „Intensivmedizinisch behandelte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“ und Abschnitt 5.2). Daher wird die Anwendung über eine Dauer von mehr als drei Tagen nicht empfohlen.

Aufgrund fehlender Erfahrung wird die Anwendung von Remifentanyl als TCI bei intensivmedizinisch behandelten Patienten nicht empfohlen.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, Remifentanyl mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,1 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) bis 0,15 Mikrogramm/kg/min (9 Mikrogramm/kg/h) zu verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte in Schritten von 0,025 Mikrogramm/kg/min (1,5 Mikrogramm/kg/h) so angepasst werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung und Analgesie erreicht wird. Die Dosisanpassungen sollten in einem Abstand von mindestens 5 Minuten erfolgen. Der Grad der Sedierung und Analgesie sollte sorgfältig überwacht und regelmäßig bestimmt und die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl entsprechend angepasst werden. Wenn eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,2 Mikrogramm/kg/min (12 Mikrogramm/kg/h) erreicht ist und die gewünschte Sedierung nicht erzielt wurde, wird empfohlen, mit der Gabe eines geeigneten Sedativums zu beginnen (siehe unten). Die Dosierung des Sedativums sollte so eingestellt werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung erreicht wird. Die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl kann in Schritten von 0,025 Mikrogramm/kg/min (1,5 Mikrogramm/kg/h) weiter erhöht werden, wenn eine Verstärkung des analgetischen Effektes erforderlich ist.

Die Tabelle 5 unten bietet einen Überblick über die anfänglichen Infusionsgeschwindigkeiten und die typischen Dosisbereiche zur Erlangung der Analgesie und Sedation bei individuellen Patienten.

Remifentanyl-Bolusinjektionen werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

Durch die Anwendung von Remifentanyl verringert sich die erforderliche Dosis gleichzeitig verabreichter Sedativa. Typische Anfangsdosierungen von Sedativa, soweit diese benötigt werden, sind nachfolgend aufgeführt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Um eine separate Doseinstellung des jeweiligen Arzneimittels zu ermöglichen, sollten Sedativa nicht als Beimischung verabreicht werden.

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

REMIFENTANYL	
DAUERINFUSION Mikrogramm/kg/min (Mikrogramm/kg/h)	
Anfangsgeschwindigkeit	Bereich
0,1 (6) bis 0,15 (9)	0,006 (0,38) bis 0,74 (44,4)

Tabelle 6: Empfohlene Anfangsdosierungen von Sedativa, wenn diese benötigt werden

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit (mg/kg/h)
Propofol	bis 0,5	0,5
Midazolam	bis 0,03	0,03

Verstärkung der Analgesie bei beatmeten Patienten, die schmerzhafte Maßnahmen durchlaufen

Bei beatmeten Patienten, die stimulierende und/oder schmerzhafte Behandlungen durchlaufen, wie zum Beispiel endotracheales Absaugen, Wundversorgung und Physiotherapie, kann zur Gewährleistung der Analgesie eine Erhöhung der bestehenden Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl erforderlich sein. Es wird empfohlen, Remifentanyl für mindestens 5 Minuten vor dem Beginn der stimulierenden Maßnahme in einer Infusionsgeschwindigkeit von mindestens 0,1 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) zu verabreichen. Weitere Dosisanpassungen können in Erwartung von oder als Reaktion auf einen erhöhten analgetischen Bedarf alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25 %–50 % erfolgen. Als zusätzliche Analgesie während stimulierender Maßnahmen wurde eine durchschnittliche Infusionsgeschwindigkeit von 0,25 Mikrogramm/kg/min (15 Mikrogramm/kg/h), maximal 0,74 Mikrogramm/kg/min (44,4 Mikrogramm/kg/h), verabreicht.

Einleitung einer alternativen analgetischen Behandlung vor dem Absetzen von Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Wirkungsverlustes von Remifentanyl ist unabhängig von der Dauer der Infusion innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanyl sollte die Möglichkeit der Toleranzentwicklung und Hyperalgesie bedacht werden. Daher müssen die Patienten ausreichend früh vor dem Absetzen von Remifentanyl, damit diese Substanzen ihre therapeutische Wirkung entfalten können, alternative Analgetika und Sedativa erhalten, um der Gefahr der Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Daher sollten die Auswahl des Arzneimittels(s), die Dosierung und der Zeitpunkt der Verabreichung vor dem Absetzen von Remifentanyl geplant werden. Alternative Möglichkeiten der Analgesie sind lang wirkende Analgetika oder intravenöse oder lokale Analgetika, die vom Pflegepersonal oder vom Patienten selbst kontrolliert werden und sorgfältig den individuellen Bedürfnissen des Patienten entsprechend ausgewählt werden sollten.

Die längerfristige Verabreichung von μ -Opioidagonisten kann eine Toleranzentwicklung induzieren.

Richtlinien für die Extubation und das Absetzen von Remifentanyl

Um ein sanftes Aufwachen aus der auf Remifentanyl basierenden Behandlung sicherzustellen, wird empfohlen, die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde vor der Extubation schrittweise auf 0,1 Mikro-

gramm/kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) herab zu titrieren.

Nach der Extubation sollte die Infusionsgeschwindigkeit in Abständen von mindestens 10 Minuten um jeweils 25 % reduziert werden, bis die Infusion beendet wird. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl nicht erhöht, sondern nur herab titriert werden und bedarfsgemäß ergänzend alternative Analgetika verabreicht werden.

Nach dem Absetzen von Remifentanyl sollte die i.v. Kanüle durchgespült oder entfernt werden, um eine spätere, unbeabsichtigte Verabreichung zu vermeiden.

Wenn andere Opioide im Rahmen der Umstellung auf eine alternative analgetische Behandlung eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression abgewogen werden.

4.2.3.2 Intensivmedizinisch behandelte pädiatrische Patienten

Die Anwendung von Remifentanyl bei intensivmedizinisch behandelten pädiatrischen Patienten kann nicht empfohlen werden, da für diese Patientenpopulation keine Erfahrungen vorliegen.

4.2.3.3 Intensivmedizinisch behandelte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich derer, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, ist eine Anpassung der oben empfohlenen Dosierung nicht notwendig. Allerdings ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten reduziert (siehe Abschnitt 5.2).

4.2.4 Besondere Patientengruppen**4.2.4.1 Ältere Patienten (über 65 Jahre)****Allgemeinanästhesie**

Remifentanyl sollte in dieser Population mit Vorsicht verabreicht werden. Da bei Patienten über 65 Jahren eine erhöhte Empfindlichkeit für die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanyl festgestellt wurde, sollte die Anfangsdosis von Remifentanyl bei diesen Patienten die Hälfte der empfohlenen Erwachsenenosis betragen und anschließend dem Bedarf des Patienten entsprechend eingestellt werden. Diese Dosisanpassung betrifft alle Phasen der Anästhesie: Einleitung, Aufrechterhaltung und unmittelbare postoperative Analgesie.

Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten gegenüber Remifentanyl sollte in dieser Patientengruppe bei der Anwendung von Remifentanyl als TCI eine anfängliche Zielkonzentration von 1,5 bis

4 ng/ml gewählt werden und die Dosis anschließend nach dem individuellen Ansprechen titriert werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie

Eine Reduktion der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2.2).

Intensivmedizin

Eine Reduktion der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe Abschnitt *Intensivmedizin* oben).

4.2.4.2 Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten wird empfohlen, die Remifentanyl-Dosis im Rahmen von manuell gesteuerten Infusionen zu reduzieren und auf das ideale Körpergewicht zu beziehen, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanyl besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren.

Bei der Berechnung der fettfreien Körpermasse (LBM) im Rahmen des Minto-Modells wird die LBM bei weiblichen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 35 kg/m² und männlichen Patienten mit einem BMI von mehr als 40 kg/m² wahrscheinlich zu niedrig geschätzt. Um eine zu niedrige Dosierung zu vermeiden, sollte eine Remifentanyl-TCI bei diesen Patienten entsprechend dem individuellen Ansprechen vorsichtig titriert werden.

4.2.4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auf der Grundlage der bisherigen Untersuchungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich von intensivmedizinischen Patienten, nicht erforderlich. Allerdings weisen diese Patienten eine eingeschränkte Clearance des Carbonsäure-Metaboliten auf.

4.2.4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl in dieser Patientenpopulation unverändert ist, ist eine Anpassung der Anfangsdosis gegenüber der bei gesunden Erwachsenen angewendeten Dosis nicht erforderlich. Allerdings können Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion etwas empfindlicher für die atemdepressiven Wirkungen von Remifentanyl sein (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis von Remifentanyl dem Bedarf des Patienten entsprechend angepasst werden.

4.2.4.5 Neurochirurgische Patienten

Der begrenzten klinischen Erfahrung bei Patienten mit neurochirurgischem Eingriff zufolge sind keine besonderen Dosierungsempfehlungen erforderlich.

4.2.4.6 ASA III/IV Patienten**Allgemeinanästhesie**

Da bei Patienten der ASA-Klassen III/IV eine Verstärkung der hämodynamischen Effekte potenter Opioide zu erwarten ist, muss Remifentanyl in dieser Population mit Vorsicht verabreicht werden. Aus diesem Grund wird eine anfängliche Dosisreduktion mit nach-

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

folgender Aufdosierung gemäß der Wirkung empfohlen.

Aufgrund nicht ausreichender Erfahrungen können keine Dosierungsempfehlungen für Kinder gegeben werden.

Bei Patienten der ASA-Klassen III oder IV sollte im Rahmen einer TCI ein niedrigerer anfänglicher Zielwert von 1,5 bis 4 ng/ml gewählt werden und anschließend eine Aufdosierung nach der Wirkung erfolgen.

Anwendung in der Herzchirurgie

Es ist keine Reduktion der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.5 Richtlinien für die Infusionsgeschwindigkeiten von Remifentanyl bei der manuell gesteuerten Infusion:

Siehe Tabellen 7 bis 11 auf den Seiten 6 und 7.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Fentanyl-Analoga oder einen der in

Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da das Arzneimittel Glycin enthält, ist die epidurale und intrathekale Anwendung von Remifentanyl Kabi kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

Die Verwendung von Remifentanyl als einzige Substanz bei der Narkoseeinleitung ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Remifentanyl darf nur in einer Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika und in der Erkennung und Behandlung der erwarteten Nebenwirkungen potenter Opiode – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – geschult sind. Diese Schulung muss das Freimachen und Freihalten der Atem-

wege sowie die assistierte Beatmung umfassen.

Da keine Untersuchungen zu mechanisch beatmeten intensivmedizinisch behandelten Patienten über mehr als drei Tage vorliegen, sind die Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht nachgewiesen. Daher wird eine längere Anwendung bei intensivmedizinisch behandelten Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Opiode einer anderen Klasse können eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Remifentanyl zeigen. Die Anwendung von Remifentanyl bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Remifentanyl Kabi und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression,

Tabelle 7: Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeiten (ml/kg/h)

Zufuhrgeschwindigkeit des Arzneimittels (Mikrogramm/kg/min)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/kg/h) für Lösungen mit einer Konzentration von			
	20 Mikrogramm/ml 1 mg/50 ml	25 Mikrogramm/ml 1 mg/40 ml	50 Mikrogramm/ml 1 mg/20 ml	250 Mikrogramm/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: Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeiten (ml/h) für eine Lösung mit 20 Mikrogramm/ml

Infusionsgeschwindigkeit (Mikrogramm/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: Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeiten (ml/h) für eine Lösung mit 25 Mikrogramm/ml

Infusions- geschwindigkeit (Mikrogramm/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: Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeiten (ml/h) für eine Lösung mit 50 Mikrogramm/ml

Infusions- geschwindigkeit (Mikrogramm/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: Remifentanyl-Infusionsgeschwindigkeiten (ml/h) für eine Lösung mit 250 Mikrogramm/ml

Infusions- geschwindigkeit (Mikrogramm/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

Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verschreibung mit sedierenden Arzneimitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn entschieden wird, Remifentanyl Kabi gleichzeitig mit Sedativa zu verschreiben, dann sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Atemdepression und

Sedierung genau beobachtet werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Schneller Wirkungsverlust

Wegen des sehr schnellen Wirkungsverlustes von Remifentanyl kann die Anästhesie schnell abklingen. Innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach Absetzen von Remifentanyl ist keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden.

Während der Anwendung von Remifentanyl als einem μ -Opioidagonisten ist an das Potential für eine Toleranzentwicklung und Hyperalgesie zu denken. Daher sollten Patienten in einem ausreichenden zeitlichen Abstand vor dem Absetzen von Remifentanyl, der es erlaubt, dass diese Substanzen ihre therapeutische Wirkung entfalten können, alternative Analgetika und Sedativa erhalten, um der Gefahr der Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen.

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten vor dem Absetzen von Remifentanyl andere Analgetika erhalten. Bei den länger wirksamen Analgetika ist ein ausreichend langer Zeitraum einzuplanen, bis diese ihre maximale Wirkung erreichen. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der postoperativen Versorgung angepasst werden. Wenn im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt werden, muss der Nutzen der adäquaten postoperativen Analgesie immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln 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 Kabi, 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 Kabi bei künstlich beatmeten Intensivpflegepatienten wird nicht empfohlen, wenn die Behandlung länger als 3 Tage dauert.

Muskelrigidität – Vorbeugung und Behandlung

Bei den empfohlenen Dosen kann es zu Muskelrigidität kommen. Wie auch bei anderen Opioiden hängt die Inzidenz von Muskelrigidität von der Dosierung und der Verabreichungsgeschwindigkeit ab. Aus diesem Grund müssen Bolusinjektionen über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

Die durch Remifentanyl verursachte Muskelrigidität muss im Kontext des klinischen Zustands des Patienten durch geeignete supportive Maßnahmen wie zum Beispiel eine Unterstützung der Atmung behandelt werden. Eine während der Einleitung der Anästhesie auftretende sehr ausgeprägte Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung einer neuromuskulär blockierenden Substanz und/oder zusätzliche Hypnotika behandelt werden. Die während der Anwendung von Remifentanyl als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch Absetzen der Infusion oder Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl behandelt werden. Die Muskelrigidität klingt nach Beendigung der Infusion innerhalb von Minuten ab. Alternativ kann ein μ -Opioidantagonist verabreicht werden, allerdings kann dieser die analgetische Wirkung von Remifentanyl aufheben oder abschwächen.

Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen und Behandlung

Wie bei allen potenten Opioiden ist eine starke Analgesie mit einer deutlichen Atemdepression verbunden. Daher darf Remifentanyl nur in Einrichtungen eingesetzt werden, die für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression ausgestattet sind. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion oder

schwerer Einschränkung der Leberfunktion geboten (siehe auch Abschnitt 5.2). Diese Patienten können etwas empfindlicher für die atemdepressiven Wirkungen von Remifentanyl sein und sollten engmaschig überwacht werden. Die Dosis von Remifentanyl muss dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Das Auftreten einer Atemdepression muss angemessen behandelt werden, wie zum Beispiel durch eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % oder durch ein vorübergehendes Absetzen der Infusion. Im Gegensatz zu anderen Fentanyl-Analoga wurde für Remifentanyl auch nach längerfristiger Verabreichung keine wiederkehrende Atemdepression beschrieben. Allerdings wurden in Gegenwart verzerrender Faktoren (z. B. unbeabsichtigte Verabreichung von Bolusdosen (siehe Abschnitt unten) und gleichzeitige Verabreichung länger wirksamer Opioide) bis zu 50 Minuten nach Absetzen der Infusion Fälle von Atemdepression beschrieben. Da viele Faktoren Einfluss auf die postoperative Wiederherstellung haben können, ist es wichtig, vor der Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum sicherzustellen, dass das volle Bewusstsein und eine adäquate Spontanatmung erreicht wurden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Eine Hypotonie und Bradykardie, die in seltenen Fällen zu Asystolie und Herzstillstand führen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8), können durch Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl oder der Dosis gleichzeitig verabreichter Anästhetika oder durch i. v. verabreichte Flüssigkeiten, Vasopressoren oder Anticholinergika behandelt werden.

Geschwächte, hypovolämische, hypotonische und ältere Patienten können empfindlicher für die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanyl sein.

Unbeabsichtigte Verabreichung

Das Totraumvolumen des Infusionsschlauchs und/oder der Verweilkanüle können eine ausreichende Menge Remifentanyl enthalten, um eine Atemdepression, Apnoe und/oder Muskelrigidität zu verursachen, wenn der Zugang mit intravenösen Flüssigkeiten oder anderen Arzneimitteln gespült wird. Dies kann vermieden werden, indem Remifentanyl in den Katheter einer schnell laufenden intravenösen Infusion oder über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht wird, der nach Absetzen von Remifentanyl entfernt wird.

Neugeborene und Säuglinge

Über die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitte 4.2.1.3 und 5.1).

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.

Die Anwendung von Remifentanyl Kabi kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Remifentanyl Kabi als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Behältnis

Der Brombutylkautschukstopfen dieses Produkts enthält Latexkautschuk, was beim Durchstechen des Stopfens berücksichtigt werden sollte, da Latex bei der Verabreichung an Personen mit Überempfindlichkeit gegenüber Latex schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remifentanyl wird nicht durch die Plasmaproteinesterase metabolisiert, so dass keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln erwartet werden, die über dieses Enzym metabolisiert werden.

Wie auch andere Opioide verringert Remifentanyl bei Verabreichung als manuell gesteuerte (MCI) oder Zielwert gesteuerte Infusion (TCI) die für die Anästhesie benötigten Mengen oder Dosen von Inhalations- und intravenösen Anästhetika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.2).

Sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

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

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.

Die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie), können bei Patienten, die gleichzeitig kardial dämpfende Arzneimittel wie Betablocker und Calciumantagonisten erhalten, verstärkt sein (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remifentanyl beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da jedoch Fentanyl-Analoga beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden und in der Milch von Ratten nach Verabreichung von Remifentanyl Abbauprodukte der Substanz nachgewiesen wurden, sollten stillende Mütter darauf hingewiesen werden, das Stillen nach Verabreichung von Remifentanyl für 24 Stunden zu unterbrechen.

Wehen und Entbindung

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die Anwendung von Remifentanyl während der Wehen oder bei einem Kaiserschnitt zu empfehlen. Es ist bekannt, dass Remifentanyl die Plazentaschranke passiert und Fentanyl-Analoga 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).

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.

Wenn nach Verabreichung von Remifentanyl und einer Behandlung mit Anästhetika eine frühe Entlassung angestrebt wird, sind die Patienten darauf hinzuweisen, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Die Patienten sollten bei der Rückkehr nach Hause eine Begleitperson haben und alkoholische Getränke vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Remifentanyl sind direkt auf den Wirkmechanismus als μ -Opioidagonist zurückzuführen. Diese Nebenwirkungen bilden sich innerhalb von Minuten nach Unterbrechung oder Dosisreduzierung der Remifentanyl-Gabe zurück.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden die folgenden Häufigkeitsangaben zu Grunde 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

Siehe Tabelle oben

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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanyl zusammen mit einem oder mehreren anderen Anästhetika erhielten
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Abhängigkeit, Entzugssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Rigidität der Skelettmuskulatur
	Selten	Sedierung (während der Aufwachphase nach der Allgemeinanästhesie)
	Nicht bekannt	Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie
	Selten	Asystolie/Herzstillstand, denen normalerweise eine Bradykardie voranging, wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanyl zusammen mit anderen Anästhetika erhielten
	Nicht bekannt	Atrioventrikulärer Block, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Postoperativ auftretende Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	akute Atemdepression, Atemstillstand, Husten
	Gelegentlich	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Postoperativer Schüttelfrost
	Gelegentlich	Postoperativ auftretende Schmerzen
	Nicht bekannt	Arzneimitteltoleranz

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, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei allen potenten Opioidanalgetika würde sich eine Überdosierung als Erweiterung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanyl manifestieren. Wegen der sehr kurzen Wirkdauer von Remifentanyl ist das Potential für schädliche Wirkungen aufgrund einer Überdosierung auf den unmittelbaren Zeitraum nach Verabreichung des Arzneimittels begrenzt. Die Reaktion auf das Absetzen des Arzneimittels ist schnell und der Ausgangszustand wird innerhalb von zehn Minuten erreicht.

Im Falle einer Überdosierung oder bei Verdacht auf eine Überdosierung sollten die folgenden Maßnahmen ergriffen werden: Beendigung der Verabreichung von Remifentanyl, Freihalten der Atemwege, Beginn einer assistierten oder kontrollierten Beatmung mit Sauerstoff und die Aufrechterhaltung einer adäquaten kardiovaskulären Funktion. Wenn eine Atemdepression mit Muskelsteifheit verbunden ist, kann eine neuromuskulär blockierende Substanz er-

forderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern. Es können intravenöse Flüssigkeiten und Vasopressoren zur Behandlung einer Hypotonie verabreicht und andere supportive Maßnahmen ergriffen werden.

Zur Behandlung schwerer Atemdepression kann zusätzlich zur Unterstützung der Atmung als spezifisches Antidot ein intravenöser Opioidantagonist wie Naloxon verabreicht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die Dauer der Atemdepression nach einer Überdosierung mit Remifentanyl die Wirkdauer des Opioidantagonisten übersteigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika, ATC-Code: N01A H06

Wirkmechanismus

Remifentanyl ist ein selektiver μ -Opioidagonist mit schnellem Wirkeintritt und sehr kurzer Wirkdauer. Die Wirkung von Remifentanyl an μ -Opioidrezeptoren wird durch Antagonisten wie Naloxon antagonisiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Histamin-Tests bei Patienten und gesunden Probanden zeigten nach Verabreichung von Remifentanyl-Bolusdosen von bis zu 30 Mikrogramm/kg keinen Anstieg der Histaminspiegel.

Neugeborene und Säuglinge (unter einem Jahr)

In einer randomisierten (Remifentanyl: Halothan im Verhältnis 2 : 1), offenen, multizentri-

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

schen 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 Mikrogramm/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 (N₂O) plus 30 % Sauerstoff aufrechterhalten. Die Erholungszeiten der Remifentanylgruppe waren denen der Halothangruppe überlegen (nicht signifikant).

Verwendung im Rahmen einer Totalen Intra-venösen 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 unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

Siehe Tabelle unten

In der Studie an unteren abdominalchirurgischen- bzw. urologischen Eingriffen, die Remifentanyl/Propofol mit Remifentanyl/Sevofluran verglichen, trat Hypotonie 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

Elimination

Die effektive biologische Halbwertszeit beträgt nach Verabreichung empfohlener Remifentanyl-Dosen 3–10 Minuten.

Die durchschnittliche Clearance von Remifentanyl beträgt bei gesunden jungen Erwachsenen 40 ml/min/kg, das zentrale Verteilungsvolumen 100 ml/kg und das Verteilungsvolumen im Steady-State 350 ml/kg.

Resorption

Die Remifentanyl-Blutkonzentrationen sind innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches proportional zur verabreichten Dosis. Jede Erhöhung der intravenösen In-

sionsgeschwindigkeit um 0,1 Mikrogramm/kg/min führt zu einer Blutspiegel-Erhöhung von 2,5 ng/ml Remifentanyl.

Remifentanyl wird zu etwa 70 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Remifentanyl ist ein über Esterasen verstoffwechseltes Opioid, das einer Metabolisierung durch unspezifische Esterasen im Blut und Gewebe unterliegt. Die Metabolisierung von Remifentanyl führt zur Bildung eines im Wesentlichen unwirksamen Carbonsäure-Metaboliten (1/4.600 der Wirksamkeit von Remifentanyl).

Studien beim Menschen zeigen, dass die pharmakologische Wirkung vollständig von der Muttersubstanz abhängt. Entsprechend hat die Aktivität dieses Metaboliten keinerlei klinische Konsequenzen.

Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden nach 7–10 Stunden etwa 95 % des Remifentanyls in Form des Carbonsäure-Metaboliten im Urin nachgewiesen.

Remifentanyl ist kein Substrat der Plasmacholinesterase.

Plazentapassage und Ausscheidung in die Muttermilch

Ergebnisse von Studien an Ratten und Kaninchen zur Beobachtung der Plazentagängigkeit zeigten, dass die ungeborenen Jungen Remifentanyl und/oder seinen Metaboliten während Wachstum und Entwicklung ausgesetzt waren. Remifentanyl-Metabolite gehen in die Milch säugender Ratten über. In einer klinischen Studie am Menschen betrug die durchschnittliche Remifentanyl-Konzentration bei der Mutter etwa das Doppelte der beim Feten beobachteten Konzentration. Allerdings waren die fetalen Konzentrationen in einigen Fällen denen der Mutter vergleichbar. Das arteriovenöse Verhältnis der Remifentanyl-Konzentrationen in der Nabelschnur betrug etwa 30 %, was auf eine Metabolisierung von Remifentanyl beim Neugeborenen hinweist.

Anwendung in der Herzchirurgie

Während einer kardiopulmonalen Bypass-Operation in Hypothermie (28 °C) ist die Clearance von Remifentanyl um etwa 20 % reduziert. Eine Senkung der Körpertemperatur um 1 °C verringert die Eliminationsclearance um 3 %.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Das schnelle Abklingen der Remifentanyl-abhängigen Sedierung und Analgesie ist von der Nierenfunktion unabhängig.

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Niereninsuffizienz selbst nach Verabreichung über bis zu 3 Tage im Bereich der Intensivmedizin nicht in relevanter Weise verändert.

Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit mittelschwerer/schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird erwartet, dass die Konzentration des Carbonsäure-Metaboliten etwa das 250fache der Remifentanyl-Konzentration im Steady-State erreicht. Klinische Daten zeigen, dass die Akkumulation des Metaboliten bei diesen Patienten selbst bei bis zu 3-tägiger Infusion von Remifentanyl keine klinisch relevante μ -Opioidwirkung verursacht.

Bislang gibt es keine Daten zur Sicherheit und pharmakokinetischen Wirksamkeit der Metaboliten nach Infusion von Remifentanyl über mehr als 3 Tage.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Remifentanyl durch eine Nierenersatztherapie extrahiert wird.

Während einer Hämodialyse werden mindestens 30 % des Carbonsäure-Metaboliten extrahiert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, die auf ein Lebertransplantat warten, und in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation unverändert. Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind möglicherweise den atemdepressiven Wirkungen von Remifentanyl gegenüber etwas empfindlicher. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden und die Dosis von Remifentanyl dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Pädiatrische Patienten

Die durchschnittliche Clearance und das Steady-State-Verteilungsvolumen von Remifentanyl sind bei jüngeren Kindern erhöht und nehmen bis zum Alter von 17 Jahren auf die Werte gesunder, junger Erwachsener ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanyl bei Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von der bei gesunden

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 Mikrogramm/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1,0–1,5 MAC) und Remifentanyl (0,125–1,0 Mikrogramm/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
HNO-Chirurgie	4–11 (50)	TIVA: Propofol (3 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,5 Mikrogramm/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: Remifentanyl (0,2–0,5 Mikrogramm/kg/min) + Propofol (100–200 Mikrogramm/kg/min)	Vergleichbare Extubationszeiten (basierend auf begrenzten Daten)
		Inhalationsanästhesie: Sevofluran (1–1,5 MAC) + Stickoxydul-Mischung	

jungen Erwachsenen. Änderungen der analgetischen Wirkung nach Änderung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanyl sollten schnell eintreten und mit denen vergleichbar sein, die bei gesunden, jungen Erwachsenen beobachtet wurden. Die Pharmakokinetik des Carbonsäure-Metaboliten ist bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren nach Korrektur für Unterschiede im Körpergewicht der von Erwachsenen vergleichbar.

Ältere Patienten

Die Clearance von Remifentanyl fällt bei älteren Patienten (über 65 Jahre) etwas geringer aus als bei jüngeren Patienten. Die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanyl steigt mit dem Alter an. Ältere Patienten weisen eine um 50 % niedrigere EC_{50} von Remifentanyl für die Bildung von Deltawellen im Elektrokardiogramm auf als jüngere Patienten. Daher sollte die anfängliche Dosis von Remifentanyl bei älteren Patienten um 50 % reduziert werden und die Dosis dann vorsichtig dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie einige andere Fentanyl-Analoga verursachte Remifentanyl Anstiege der Aktionspotentialdauer (APD) bei isolierten Purkinje-Fasern des Hundes. Bei einer Konzentration von 0,1 Mikromolar (38 ng/ml) traten keine Effekte auf. Effekte wurden bei einer Konzentration von 1 Mikromolar (377 ng/ml) beobachtet, bei einer Konzentration von 10 Mikromolar (3770 ng/ml) waren die Effekte statistisch signifikant.

Diese Konzentrationen entsprechen dem 12-Fachen bzw. dem 119-Fachen der höchsten zu erwartenden freien Konzentration (oder dem 3-Fachen bzw. 36-Fachen der höchsten zu erwartenden Konzentration im Vollblut) nach Gabe der maximalen empfohlenen therapeutischen Dosis.

Akute Toxizität

Bei nicht-beatmeten Mäusen, Ratten und Hunden wurden nach einzelnen, hohen intravenösen Bolusdosen von Remifentanyl die erwarteten Zeichen einer μ -Opioidintoxikation beobachtet. In diesen Studien überlebte die empfindlichste Spezies, die männliche Ratte, die Verabreichung von 5 mg/kg. Bei Hunden nahmen Hypoxie-bedingte intrakranielle Blutungen innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Verabreichung von Remifentanyl ab.

Chronische Toxizität

Bolusdosen von Remifentanyl führten bei nicht-beatmeten Ratten und Hunden in allen Dosisgruppen zu einer Atemdepression und bei Hunden zu reversiblen intrakraniellen Blutungen. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass die Mikrohämmorrhagien durch eine Hypoxie verursacht und nicht für Remifentanyl spezifisch waren. In Infusionsstudien an nicht-beatmeten Ratten und Hunden wurden keine Mikrohämmorrhagien im Gehirn beobachtet, da in diesen Studien Dosen angewendet wurden, die keine schwere Atemdepression verursachten. Aus den präklinischen Studien ist abzuleiten, dass die Atemdepression und ihre Folgen die wahrscheinlichste Ursache für

potentiell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beim Menschen sind.

Die intrathekale Verabreichung der Glycin-Formulierung allein (d. h. ohne Remifentanyl) führte bei Hunden zu Agitation, Schmerzen und Funktions- und Koordinationsstörungen der Hinterläufe. Es wird angenommen, dass diese Effekte auf den Hilfsstoff Glycin zurückzuführen sind. Wegen der besseren Puffereigenschaften des Blutes, der schnelleren Verdünnung und der niedrigen Glycin-Konzentration der Remifentanyl Kabi-Formulierung, hat dieser Befund keine klinische Relevanz für die intravenöse Verabreichung von Remifentanyl Kabi.

Studien zur Reproduktionstoxizität

Bei männlichen Ratten wurde gezeigt, dass Remifentanyl die Fertilität verringert, wenn es über mindestens 70 Tage täglich als intravenöse Injektion verabreicht wird. Dieser Effekt zeigte sich bei jeder geprüften Dosis. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst. Teratogene Wirkungen wurden unter Remifentanyl bei Ratten und Kaninchen nicht beobachtet. Die Verabreichung von Remifentanyl an Ratten in der späten Tragezeit und Säugezeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf Überleben, Entwicklung oder reproduktive Leistung der F1-Generation.

Genotoxizität

Für Remifentanyl ergaben sich in einer Reihe von *In-vitro* und *In-vivo* Untersuchungen zur Genotoxizität keine positiven Ergebnisse, mit Ausnahme des *In-vitro* Mauslymphom-TK-Tests, der ein positives Ergebnis mit metabolischer Aktivierung ergab. Da das Ergebnis des Mauslymphom-Tests in weiteren *In-vitro* und *In-vivo* Tests nicht bestätigt werden konnte, wird die Behandlung mit Remifentanyl nicht als eine genotoxische Gefährdung für Patienten angesehen.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential von Remifentanyl durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin

Salzsäure 3,6 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Remifentanyl Kabi darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel sollte nicht mit Ringerlactat Injektionslösung oder Ringerlactat und Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung gemischt werden. Remifentanyl Kabi sollte nicht gemeinsam mit Propofol in die gleiche intravenöse Mischlösung gegeben werden. Zur Kompatibilität bei Verabreichung in den Katheter einer laufenden i. v. Infusion siehe Abschnitt 6.6.

Die Verabreichung von Remifentanyl Kabi über den gleichen intravenösen Zugang wie Blut/Serum/Plasma wird nicht empfohlen, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten die Hydrolyse von Remifentanyl zu seinem inaktiven Metaboliten bewirken können. Remifentanyl Kabi sollte vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung:

Remifentanyl Kabi 1 mg/2 mg/5 mg: 2 Jahre

Nach der Rekonstitution/Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unverzüglich verwendet werden. Wird sie nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remifentanyl Kabi 1 mg: 4 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe
Remifentanyl Kabi 2 mg: 6 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe
Remifentanyl Kabi 5 mg: 10 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kappe
Packungsgrößen: Packung mit 1 oder 5 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution:

Remifentanyl Kabi sollte für die intravenöse Anwendung vorbereitet werden, indem das geeignete Volumen (gemäß nachstehender Tabelle) eines der unten aufgeführten Verdünnungsmittel hinzugefügt wird, so dass die rekonstituierte Lösung eine Konzentration von etwa 1 mg/ml hat.

Siehe Tabelle

Stärke	Hinzuzufügendes Volumen an Verdünnungsmittel	Konzentration der rekonstituierten Lösung
Remifentanyl Kabi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanyl Kabi 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanyl Kabi 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Remifentanil Kabi 1 mg/2 mg/5 mg

Fresenius Kabi

Schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Die rekonstituierte Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein.

Weitere Verdünnung:

Remifentanil Kabi 1 mg/2 mg/5 mg sollte nach der Rekonstitution nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden. Für die manuell-kontrollierte Infusion kann Remifentanil Kabi auf Konzentrationen von 20 bis 250 µg/ml (bei Erwachsenen wird eine Verdünnung auf 50 µg/ml und bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr eine Verdünnung auf 20 bis 25 µg/ml empfohlen) mit einer der unten genannten intravenösen Flüssigkeiten verdünnt werden.

Die empfohlene Verdünnung von Remifentanil Kabi für Zielwert gesteuerte Infusionen (TCI) beträgt 20 bis 50 Mikrogramm/ml.

Die Verdünnung ist von den technischen Eigenschaften des Infusionsgeräts und dem erwarteten Bedarf des Patienten abhängig. Die Verdünnung sollte mit einer der folgenden Lösungen erfolgen:

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

Bei Verabreichung kann auch intravenös in den Katheter einer laufenden i.v. Infusion mit:

Ringerlactat Injektionslösung

Ringerlactat und Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung

injiziert werden.

Remifentanil Kabi ist bei Verabreichung in den Katheter einer laufenden i.v. Infusion mit Propofol kompatibel.

Es sollten keine anderen Verdünnungsmittel verwendet werden.

Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel untersucht werden. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Intravenöse Remifentanil-Infusionen sollten idealerweise zum Zeitpunkt der Verabreichung hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.3). Der Inhalt der Durchstechflasche ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg

Tel.: +49 6172 686 8200

Fax: +49 6172 686 8239

E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Remifentanil Kabi 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung
74801.00.00

Remifentanil Kabi 2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung
74802.00.00

Remifentanil Kabi 5 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Injektions- oder Infusionslösung
74803.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

26. Februar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

12. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt