

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remifentanyl TEVA® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Remifentanyl TEVA® 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Remifentanyl TEVA® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid, entsprechend 1 mg Remifentanyl.

1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid, entsprechend 2 mg Remifentanyl.

1 Durchstechflasche enthält Remifentanylhydrochlorid, entsprechend 5 mg Remifentanyl.

Nach anweisungsgemäßer Rekonstitution (Zubereitung) von **Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung** enthält 1 ml Lösung 1 mg Remifentanyl.

Jede Durchstechflasche mit 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 0–0,054 mmol (0–1,23 mg) Natrium.

Jede Durchstechflasche mit 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 0–0,054 mmol (0–1,23 mg) Natrium.

Jede Durchstechflasche mit 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 0–0,064 mmol (0–1,47 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes oder gelbliches, kompaktes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Remifentanyl wird als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet.

Remifentanyl wird zur Analgesie von künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten ab einem Alter von 18 Jahren, angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Remifentanyl sollte nur dann angewendet werden, wenn alle nötigen Einrichtungen zur Überwachung und Unterstützung der kardiopulmonalen Funktion vorhanden sind, und nur von Personen, die in der Anwendung von Anästhetika und in der Erkennung und Behandlung von zu erwartenden uner-

Tabelle 1: Dosierungsrichtlinien für Erwachsene

	Remifentanil Bolusinjektion (µg/kg)	Remifentanil-Dauerinfusion (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Bereich
	Anästhesieeinleitung		
	1 (über mindestens 30 Sek. verabreichen)	0,5 bis 1	–
Anästhetische Begleitmedikation	Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten		
• Distickstoffmonoxid (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 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2

wünschten Wirkungen stark wirksamer Opioide, einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation, speziell geschult sind. Diese Schulung muss auch das Freimachen und Freihalten der Atemwege und die assistierte Beatmung umfassen.

Bei der Dauerinfusion von Remifentanyl ist das Arzneimittel über ein kalibriertes Infusionsgerät in eine schnell laufende Infusionslösung zu spritzen oder über einen eigenen intravenösen Zugang zu verabreichen. Dieser Infusionsschlauch sollte direkt oder dicht mit der venösen Verweilkanüle verbunden sein, um ein potenzielles Totraumvolumen zu minimieren (Abschnitt 6.6 enthält zusätzliche Angaben und Abschnitt 4.2.5 Tabellen mit Beispielen für Infusionsraten nach Körpergewicht, um Remifentanyl nach dem Anästhesiebedarf des Patienten besser titrieren zu können).

Es sollte darauf geachtet werden, Verstopfen oder Abtrennen der Infusionsschläuche zu vermeiden und die Infusionsschläuche genügend durchzuspülen, um Restmengen von Remifentanyl nach der Verabreichung zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Nach Ende der Verabreichung sollten i.v.-Schläuche/ Infusions-Systeme entfernt werden, damit es nicht zu einer unbeabsichtigten Verabreichung kommt.

Remifentanyl kann auch in Form einer zielwertkontrollierten Infusion (Target Controlled Infusion, TCI) mit einem zugelassenen Infusionsgerät, das mit dem Pharmakokinetik-Modell nach Minto mit Kovariablen für Alter und fettfreie Körpermasse (Lean Body Mass, LBM) arbeitet, verabreicht werden.

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

Verdünnung

Remifentanyl sollte nach Rekonstitution der lyophilisierten Trockensubstanz nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden. Lagerungsbedingungen sind in Abschnitt 6.3 aufgeführt, empfohlene Verdünnungsmittel und Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung des Produktes vor der Verabreichung in Abschnitt 6.6.

4.2.1 Allgemeinanästhesie

Die Gabe von Remifentanyl muss je nach dem Ansprechen des Patienten individuell erfolgen.

4.2.1.1 Erwachsene**Verabreichung durch manuell gesteuerte Infusion**

Siehe oben stehende Tabelle 1

Wird Remifentanyl bei der Einleitung als Bolusinjektion verabreicht, sollte diese über mindestens 30 Sekunden erfolgen.

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

Es liegen keine Daten für Dosierungsempfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Remifentanyl mit anderen als den in der Tabelle aufgeführten Hypnotika vor.

Anästhesieeinleitung

Zur Anästhesieeinleitung sollte Remifentanyl zusammen mit einem Hypnotikum wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Die Verabreichung von Remifentanyl nach einem Hypnotikum reduziert die Häufigkeit des Auftretens von Muskelrigidität. Remifentanyl kann mit einer Infusionsrate von 0,5 bis 1 µg/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion (1 µg/kg über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden) verabreicht werden. Wenn die endotracheale Intubation später 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 in der obigen Tabelle aufgeführten Anästhesieverfahren reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remifentanyl kann die Infusionsrate während der Anästhesie alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25 % bis 100 % nach oben bzw. in Schritten von 25 % bis 50 % nach unten angepasst werden, um den gewünschten Ansprechgrad auf den µ-Opioid-Rezeptor zu

Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

TEVA

erzielen. Als Gegenmaßnahme bei zu flacher Anästhesie kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche Bolusinjektion gegeben werden.

Anästhesie bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesichertem Atemweg (z. B. Anästhesie mit einer Larynxmaske)

Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesichertem Atemweg ist mit einer Atemdepression zu rechnen. Daher ist auf atemdepressive Wirkungen, die eventuell zusammen mit Muskelrigidität auftreten können, zu achten. Besondere Vorsicht ist erforderlich, um die Dosis den individuellen Erfordernissen des Patienten anzupassen, auch eine Beatmung des Patienten kann erforderlich sein. Zur Überwachung von Patienten, die Remifentanyl erhalten haben, sollten entsprechende Einrichtungen vorhanden sein. Die vollständige Ausstattung dieser Einrichtungen ist zwingend erforderlich, um alle Schweregrade einer Atemdepression (Intubationsbesteck muss vorhanden sein) und/oder Muskelrigidität (weitere Angaben siehe Abschnitt 4.4) behandeln zu können. Für eine ergänzende Analgesie bei spontan atmenden anästhesierten Patienten wird eine Anfangsinfusionsrate von 0,04 µg/kg/min empfohlen, die dann abhängig von der Wirkung titriert wird. Bisher wurden Infusionsraten von 0,025 bis 0,1 µg/kg/min geprüft. Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten werden Bolusinjektionen nicht empfohlen.

Remifentanyl sollte bei Eingriffen, bei denen die Patienten bei Bewusstsein bleiben oder bei denen der Atemweg während des Eingriffs nicht gesichert ist, nicht als Analgetikum verwendet werden.

Begleitmedikation

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanyl konnte die Dosis von Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam um bis zu 75 % reduziert werden.

Richtlinien für das Absetzen im unmittelbaren postoperativen Zeitraum

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Daher müssen Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanyl andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Hierbei sollte die Wahl des Analgetikums dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der postoperativen Versorgung des Patienten angepasst werden.

Im Fall, dass ein länger wirksames Analgetikum vor dem Ende einer Operation noch nicht die entsprechende Wirkung erzielt, kann Remifentanyl zur Aufrechterhaltung der Analgesie während des unmittelbaren postoperativen Zeitraums weiterhin verabreicht

werden, bis das länger wirksame Analgetikum seine maximale Wirkung erreicht hat.

Wird Remifentanyl nach dem Eingriff weiter verabreicht, sollte die Verabreichung nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der kardiopulmonalen Funktion ausgestattet ist, und unter strenger Aufsicht durch Personen erfolgen, die speziell in der Erkennung und Behandlung von Wirkungen stark wirksamer Opiode auf die Atmung geschult sind. Außerdem wird nach dem Eingriff eine engmaschige Überwachung der Patienten in Hinblick auf Schmerzen, Hypotonie und Bradykardie empfohlen.

Weitere Angaben zur Verabreichung bei maschinell beatmeten Intensivpflegepatienten sind in Abschnitt 4.2.3 aufgeführt.

Bei spontan atmenden Patienten kann die Infusionsrate von Remifentanyl anfangs gegebenenfalls auf 0,1 µg/kg/min abgesenkt werden. Die Infusionsrate kann dann alle 5 Minuten in Schritten von 0,025 µg/kg/min gesteigert oder verringert werden, um das Ausmaß der Analgesie gegen den Grad der Atemdepression auszubalancieren.

Bei spontan atmenden Patienten wird die Verabreichung von Bolusinjektionen zur Analgesie während des postoperativen Zeitraums nicht empfohlen.

Verabreichung durch zielwertkontrollierte Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten

Die zielwertkontrollierte Infusion von Remifentanyl sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (Angaben zur manuell gesteuerten Infusion siehe Tabelle 1 oben). Üblicherweise kann zusammen mit diesen Substanzen eine ausreichende Analgesie zur Einleitung der Anästhesie und zur Operation mit Ziel-Blutkonzentrationen von 3 bis 8 ng Remifentanyl pro ml erreicht werden. Remifentanyl sollte dem individuellen Ansprechen des Patienten entsprechend titriert werden. Für außergeöhnlich schmerzhafte operative Eingriffe können Ziel-Blutkonzentrationen von bis zu 15 ng/ml benötigt werden.

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge von zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden (Angaben zur manuell gesteuerten Infusion siehe Tabelle 1 oben).

Angaben zu den adäquaten Blutkonzentrationen von Remifentanyl bei verschiedenen manuell gesteuerten Infusionsraten im Steady state unter Anwendung der zielwertkontrollierten Infusion (TCI) finden Sie in der folgenden Tabelle:

Tabelle 2: Pharmakokinetisches Modell nach Minto (1997) bei einem 40-jährigen, männlichen Patienten (70 kg, 170 cm) und korrespondierende Infusionsraten

(µg/kg/min) bei manuell-kontrollierter Verabreichung im Steady state

Remifentanyl-Infusionsrate (µg/kg/min)	Remifentanyl-Blutkonzentration (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

Zur Anästhesie bei Spontanatmung wird die Verabreichung von Remifentanyl durch TCI aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen.

Richtlinien für das Absetzen/die Fortführung im unmittelbaren postoperativen Zeitraum

Wenn die TCI am Ende einer Operation gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung normalerweise bei berechneten Remifentanyl-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Analgesie mit länger wirksamen Analgetika vor dem Ende der Operation eingeleitet werden (siehe auch „Richtlinien für das Absetzen/die Fortführung im unmittelbaren postoperativen Zeitraum“ im obigen Abschnitt „Verabreichung durch manuell gesteuerte Infusion“).

Zur postoperativen Analgesie wird die Verabreichung von Remifentanyl durch TCI aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen.

4.2.1.2 Pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 12 Jahren)

Die Anwendung von Remifentanyl wurde zusammen mit Arzneimitteln zur Einleitung der Anästhesie nicht untersucht.

Zur Anästhesieeinleitung bei Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren wird die Anwendung von Remifentanyl durch TCI aufgrund der unzureichenden Datenlage bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie werden die folgenden Dosen von Remifentanyl empfohlen (siehe Tabelle 3 auf Seite 3):

Bei Verabreichung von Remifentanyl als Bolusinjektion sollte diese über mindestens 30 Sekunden erfolgen. Wurde keine Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach dem Start der Remifentanyl-Infusion beginnen. Für die alleinige Verabreichung von Distickstoffmonoxid (70 %) sollten die Infusionsraten von Remifentanyl zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zwischen 0,4 und 3 µg/kg/min liegen. Daten, die bei der Anwendung bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen vermuten, dass 0,4 µg/kg/min eine geeignete Anfangsdosis ist, auch wenn dies nicht spezifisch untersucht wurde.

Tabelle 3: Dosierungsrichtlinien bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 12 Jahren)

Anästhetische Begleitmedikation*	Remifentanyl Bolusinjektion (µg/kg)	Remifentanyl-Dauerinfusion (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Bereich
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

* gleichzeitige Verabreichung mit Distickstoffmonoxid/Sauerstoff in einem Verhältnis von 2 : 1

Pädiatrische Patienten sollten überwacht werden und die Dosis sollte der für den Eingriff benötigten Anästhetietiefe angepasst werden.

Begleitmedikation

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge von zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Sevofluran wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden. Für Dosierungsempfehlungen zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanyl mit anderen Hypnotika liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt oben: *Verabreichung durch manuell gesteuerte Infusion, Begleitmedikation*).

Richtlinien für die Versorgung von Patienten im unmittelbaren postoperativen Zeitraum/Einleitung einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanyl:

Aufgrund des sehr raschen Wirkungsverlustes von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Wirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanyl Analgetika erhalten. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Die Wahl der/des Arzneimittel/s, die Dosis und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten bereits im Voraus geplant werden und dem chirurgischen Eingriff sowie dem zu erwartenden Ausmaß der postoperativen Versorgung individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2.1.3 Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)

Das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl bei Neugeborenen und Säuglingen (jünger als 1 Jahr; siehe Abschnitt 5.1) 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 klinischen Daten vorliegen.

Verwendung für totale intravenöse Anästhesie (TIVA): Es gibt eingeschränkte Erfahrung aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanyl im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Allerdings sind diese klinischen Daten für eine Dosisempfehlung nicht ausreichend.

4.2.1.4 Besondere Patientengruppen

Dosierungsempfehlungen für besondere Patientengruppen (ältere und adipöse Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Patienten mit neurochirurgischen Eingriffen und ASA-III/IV-Patienten) sind in Abschnitt 4.2.4 aufgeführt.

4.2.2 Herzchirurgie

Verabreichung durch manuell gesteuerte Infusion

Dosierungsempfehlungen für Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen, sind in unten stehender Tabelle 4 aufgeführt.

Anästhesieeinleitung

Nachdem ein Hypnotikum zum Erlangen der Bewusstlosigkeit verabreicht wurde, sollte Remifentanyl mit einer initialen Infusionsrate von 1 µg/kg/min angewendet werden. Die Anwendung einer Bolusinjektion von Remifentanyl zur Einleitung der Anästhesie wird bei Patienten in der Herzchirurgie nicht empfohlen. Die endotracheale Intubation sollte frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion durchgeführt werden.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsrate von Remifentanyl auf den individuellen Patientenbedarf abgestimmt werden. Falls erforderlich können zusätzliche Bolusinjektionen verabreicht werden. Bei Hochrisiko-Herzpatienten, wie z. B. Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion oder Patienten, die sich einer Operation der Herzklappen unterziehen, sollte nur eine Bolusdosis von maximal 0,5 µg/kg verabreicht werden.

Diese Dosierungsempfehlungen gelten genauso für hypotherme kardiopulmonale Bypass-Operationen (siehe Abschnitt 5.2).

Begleitmedikation

In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge von zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden. Für Dosierungsempfehlungen zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanyl mit anderen Hypnotika liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt oben: *Verabreichung durch manuell gesteuerte Infusion, Begleitmedikation*).

Richtlinien für die postoperative Versorgung des Patienten

Postoperative Fortführung der Verabreichung von Remifentanyl zur Analgesie vor der Extubation

Es wird empfohlen, die gegen Ende der Operation angewendete intraoperative Infusionsrate beizubehalten, während der Patient in den Aufwachraum gebracht wird. Nach der Ankunft in diesem Bereich sollte das Ausmaß der Analgesie und der Sedierung des Patienten sorgfältig überwacht werden und die Infusionsrate von Remifentanyl dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden (weitere Informationen zur Versorgung von Intensivpflegepatienten siehe Abschnitt 4.2.3).

Einleitung 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-Wirkung mehr vorhanden. Daher müssen Patienten vor dem Absetzen von Remifentanyl alternative Analgetika und Sedativa in einem ausreichenden zeitlichen Abstand erhalten, damit diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Es wird daher empfohlen, die Wahl der/des Arzneimittel/s, die Dosis 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 mit Herzoperationen über Hypertonie, Kältezittern und Schmerzen unmittelbar nach dem Absetzen von Remifentanyl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko dieser Nebenwirkungen zu minimieren, muss (wie oben beschrieben) eine ausreichende

Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien zur Anästhesie in der Herzchirurgie

Indikation	Remifentanyl Bolusinjektion (µg/kg)	Remifentanyl-Dauerinfusion (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Typische Infusionsraten
Anästhesieeinleitung	nicht empfohlen	1	–
Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten	• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)	0,5 bis 1	0,003 bis 4
	• Propofol (Anfangsdosis 50 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,01 bis 4,3
Fortführen der Infusion zur postoperativen Analgesie vor der Extubation	nicht empfohlen	1	0 bis 1

Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

TEVA

alternative Analgesie eingeleitet werden, bevor die Remifentanyl-Infusion abgesetzt wird. Die Infusionsrate soll in Intervallen von mindestens 10 Minuten stufenweise um jeweils 25 % reduziert werden, bis die Infusion abgesetzt wird.

Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsrate von Remifentanyl nicht erhöht werden, sondern nur noch ausschleichend dosiert und nach Bedarf mit alternativen Analgetika behandelt werden. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollten adäquat mit anderen Arzneimitteln behandelt werden.

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

Verabreichung durch zielwertkontrollierte Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die zielwertkontrollierte Infusion von Remifentanyl sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle 4 auf Seite 3 in Abschnitt 4.2.2: *Dosierungsrichtlinien zur Anästhesie in der Herzchirurgie*). Zusammen mit diesen Substanzen wird eine ausreichende Analgesie in der Herzchirurgie üblicherweise mit Ziel-Blutkonzentrationen von Remifentanyl erreicht, die im oberen Bereich der in der Allgemeinchirurgie angewendeten Ziel-Blutkonzentrationen von Remifentanyl liegen. Bei der Titration von Remifentanyl entsprechend dem individuellen Patientenbedarf wurden in klinischen Prüfungen Blutkonzentrationen von bis zu 20 ng/ml angewendet. In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanyl die Menge von zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanyl zu vermeiden (siehe Tabelle 4 auf Seite 3: *Dosierungsrichtlinien zur Anästhesie in der Herzchirurgie*).

Angaben zu Blutkonzentrationen von Remifentanyl bei der manuell gesteuerten Infusion finden Sie in Abschnitt 4.2.1.1, Tabelle 2 auf Seite 2: *Anhand des Pharmakokinetikmodells nach Minto (1997) geschätzte Blutkonzentrationen von Remifentanyl (ng/ml)*.

Richtlinien für das Absetzen/die Fortführung im unmittelbaren postoperativen Zeitraum

Wenn die TCI am Ende einer Operation gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung normalerweise bei berechneten Remifentanyl-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Analgesie mit länger wirksamen Analgetika

vor dem Ende der Operation eingeleitet werden (siehe „Richtlinien für das Absetzen von Remifentanyl“ in Abschnitt 4.2.1.1).

Zur postoperativen Analgesie wird die Verabreichung von Remifentanyl durch TCI aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen.

4.2.3 Intensivmedizin

4.2.3.1 Erwachsene

Remifentanyl kann zur Analgesie bei maschinell beatmeten Intensivpflegepatienten angewendet werden. Falls erforderlich sollten zusätzlich sedierende Arzneimittel verabreicht werden.

Remifentanyl wurde bei Intensivpflegepatienten in kontrollierten klinischen Studien über eine Dauer von bis zu drei Tagen geprüft. Da die Anwendung nicht länger als drei Tage geprüft wurde, ist die Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht belegt. Daher wird die Anwendung von Remifentanyl über eine Dauer von länger als drei Tagen nicht empfohlen.

Zur Verabreichung von Remifentanyl durch TCI bei Intensivpflegepatienten liegen keine Daten vor und daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Erwachsenen wird empfohlen, dass Remifentanyl anfänglich mit einer Infusionsrate von 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) bis 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h) verabreicht wird. Die Infusionsrate sollte in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) so titriert werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung und Analgesie erreicht wird. Zwischen den Dosisanpassungen sollte ein Zeitraum von mindestens 5 Minuten liegen. Der Grad der Sedierung und Analgesie sollte sorgfältig überwacht und regelmäßig nachkontrolliert werden, um die Infusionsrate von Remifentanyl entsprechend anzupassen. Wenn eine Infusionsrate von 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) ohne ausreichende Sedierung erreicht ist, wird empfohlen, mit der Gabe eines geeigneten Sedativums zu beginnen (siehe unten). Die Dosierung des Sedativums sollte so titriert werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung erreicht wird. Eine weitere Erhöhung der Infusionsrate von Remifentanyl kann gegebenenfalls in Schritten von 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) durchgeführt werden, wenn eine Verstärkung der analgetischen Wirkung erforderlich ist.

In der folgenden Tabelle sind die Anfangsinfusionsraten und die typischen Dosisbereiche zur Analgesie und Sedierung bei Intensivpflegepatienten zusammengefasst:

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

Remifentanyl-Dauerinfusion µg/kg/min (µg/kg/h)	
Anfangsdosis	Dosierungsbereich
0,1 (6) bis 0,15 (9)	0,006 (0,38) bis 0,74 (44,6)

Bolusdosen von Remifentanyl werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

Durch die Anwendung von Remifentanyl kann die benötigte Dosis gleichzeitig verabreichter Sedativa reduziert werden. Typische Anfangsdosierungen von Sedativa, soweit diese benötigt werden, sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 6: Empfohlene Anfangsdosierung von Sedativa, soweit diese benötigt werden

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

Um eine Dosis titration der einzelnen Arzneimittel zu ermöglichen, sollten Sedativa nicht gemischt verabreicht werden.

Verstärkung der Analgesie bei beatmeten Patienten, die schmerzhaften Verfahren unterzogen werden

Eine Erhöhung der bestehenden Infusionsrate von Remifentanyl kann erforderlich sein, um die Analgesie bei Patienten mit stimulierenden und/oder schmerzhaften Behandlungen, wie beispielsweise endotracheales Absaugen, Wundversorgung und Physiotherapie, zu verstärken. Es wird empfohlen, die Infusionsrate von Remifentanyl mindestens 5 Minuten vor Beginn der stimulierenden Maßnahme auf mindestens 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) einzustellen. Weitere Dosisanpassungen können alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25 bis 50 % in Erwartung eines erhöhten analgetischen Bedarfs oder als Reaktion auf einen solchen vorgenommen werden. Zur Verstärkung der Analgesie während stimulierender schmerzhafter Maßnahmen wurde bisher eine durchschnittliche Infusionsrate von 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) mit Maximalwerten von 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h) eingesetzt.

Einleitung einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanyl

Aufgrund des sehr raschen Wirkungsverlustes von Remifentanyl ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen unabhängig von der Dauer der Infusion keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanyl sollte die Möglichkeit der Toleranzentwicklung und der Hyperalgesie bedacht werden. Daher müssen Patienten vor dem Absetzen von Remifentanyl alternative Analgetika und Sedativa in einem ausreichenden zeitlichen Abstand erhalten, damit diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können und um der Gefahr einer Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Es wird daher empfohlen, die Wahl der/des Arzneimittels, die Dosis und den Zeitpunkt der Verabreichung bereits vor Absetzen von Remifentanyl zu planen. Als Möglichkeiten zur Analgesie bieten sich lang wirksame Analgetika oder intravenösen oder lokal verabreichte Analgetika an, deren Wirkung vom medizinischen Personal oder vom Patienten selbst gesteuert werden kann. Diese Alternativen sollten entsprechend dem Bedarf des Patienten sorgfältig ausgewählt werden.

Es besteht die Möglichkeit, dass es nach längerer Verabreichung von μ -Opioid-Agonisten zu einer Toleranzentwicklung kommt.

Richtlinien zur Extubation und zum Absetzen von Remifentanyl

Um ein sanftes Aufwachen aus der auf Remifentanyl basierenden Behandlung sicherzustellen, wird empfohlen, die Infusionsrate von Remifentanyl vor der Extubation über eine Dauer von bis zu einer Stunde schrittweise auf 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) zu erniedrigen.

Nach der Extubation sollte die Infusionsrate bis zum Ende der Infusion in mindestens 10-minütigen Abständen schrittweise um jeweils 25 % reduziert werden. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsrate von Remifentanyl nicht erhöht sondern nur schrittweise erniedrigt werden; falls nötig können ergänzend alternative Analgetika verabreicht werden.

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

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

4.2.3.2 Pädiatrische Intensivpflegepatienten

Die Anwendung von Remifentanyl bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten kann aufgrund der unzureichenden Datenlage bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen werden.

4.2.3.3 Intensivpflegepatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

4.2.4 Besondere Patientengruppen

4.2.4.1 Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie

Bei der Verabreichung von Remifentanyl bei dieser Population ist Vorsicht geboten. Die Anfangsdosis von Remifentanyl bei Patienten über 65 Jahren sollte die Hälfte der empfohlenen Erwachsenendosis betragen und anschließend an den individuellen Patientenbedarf angepasst werden, da bei dieser Patientengruppe eine erhöhte Empfindlichkeit auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Remifentanyl festgestellt wurde. Diese Dosisanpassung bezieht sich auf die Anwendung während aller Phasen der Anästhesie einschließlich der Phase der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie sowie der Analgesie im Zeitraum unmittelbar nach der Operation.

Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten gegenüber Remifentanyl sollte die anfängliche Zielkonzentration bei der Anwendung von Remifentanyl durch TCI in dieser Patientengruppe 1,5 bis 4 ng/ml betragen; anschließend sollte die Dosis nach individuellem Ansprechen titriert werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie

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

Intensivmedizin

Eine Reduzierung der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe obigen Abschnitt *Intensivmedizin*).

4.2.4.2 Adipöse Patienten

Zur manuell gesteuerten Infusion wird bei adipösen Patienten empfohlen, die Dosierung von Remifentanyl zu reduzieren und basierend auf dem idealen Körpergewicht zu berechnen, 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) nach dem Minto-Modell wird die LBM bei Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) über 35 kg/m^2 und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m^2 wahrscheinlich unterschätzt. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte die zielkontrollierte Infusion von Remifentanyl entsprechend der individuellen Patientenreaktion vorsichtig titriert werden.

4.2.4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auf Grundlage der bisherigen Untersuchungsergebnisse ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich intensivmedizinisch betreuter Patienten nicht erforderlich. Diese Patienten haben allerdings eine verringerte Clearance des Carbonsäuremetaboliten.

4.2.4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei dieser Patientengruppe ist keine Anpassung der Anfangsdosis in Bezug auf die Dosis bei gesunden Erwachsenen erforderlich, da das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl unverändert bleibt. Allerdings reagieren Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise etwas empfindlicher auf die atemdepressive Wirkung von Remifentanyl (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Remifentanyl-Dosis ist entsprechend dem individuellen Patientenbedarf einzustellen.

4.2.4.5 Neurochirurgie

Begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit neurochirurgischen Operationen zeigten, dass keine besonderen Dosierungsempfehlungen zu beachten sind.

4.2.4.6 ASA-III/IV-Patienten

Allgemeinanästhesie

Da zu erwarten ist, dass die hämodynamischen Wirkungen von stark wirksamen Opioiden bei ASA-III/IV-Patienten stärker

ausgeprägt sind, sollte Remifentanyl bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Eine verringerte Anfangsdosis und eine anschließende Dosistitration in Abhängigkeit von der Wirkung wird daher empfohlen.

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, kann keine Dosierungsempfehlung für Kinder gegeben werden. Bei der TCI-Anwendung sollte bei ASA-III/IV-Patienten anfänglich eine niedrigere Zielkonzentration von 1,5 bis 4 ng/ml gewählt werden; anschließend sollte die Dosis nach dem Ansprechen titriert werden.

Anästhesie in der Herzchirurgie

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

4.2.5 Richtlinien für Infusionsraten von Remifentanyl bei der manuell gesteuerten Infusion

Siehe Tabellen 7 bis 11 auf den Seiten 6 und 7

4.3 Gegenanzeigen

Da das Arzneimittel Glycin enthält, ist **Remifentanyl TEVA®** bei epiduraler und intrathekalen Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3).

Remifentanyl TEVA® ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Remifentanyl und andere Fentanylanaloga oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Remifentanyl ist als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung der Anästhesie kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Remifentanyl darf nur in einer Umgebung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der kardiopulmonalen Funktion ausgestattet ist, verwendet werden. Remifentanyl darf nur durch Personen angewendet werden, die in der Anwendung von Anästhetika sowie in der Erkennung und Behandlung der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen stark wirksamer Opiode, einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation, speziell geschult sind. Diese Schulung muss auch das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie die künstliche Beatmung umfassen. Da die Anwendung bei maschinell beatmeten Intensivpflegepatienten nicht länger als drei Tage geprüft wurde, ist die Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht belegt. Daher wird eine längere Anwendung bei Intensivpflegepatienten nicht empfohlen.

Schneller Wirkungsverlust

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanyl können Patienten rasch aus der Anästhesie erwachen und innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen von Remifentanyl ist keine Opioid-Wirkung mehr vorhanden. Bei der Verabreichung eines μ -Opioid-Agonisten wie Remifentanyl sollte die Möglichkeit der Toleranzentwicklung und der Hyperalgesie bedacht werden. Daher müssen Patienten vor dem Absetzen von Remifentanyl alternative Analgetika und Sedativa in einem

**Remifentanyl TEVA® 1 mg / 2 mg / 5 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung**


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

Arzneimittelabgaberate (µg/kg/min)	Infusionsrate (ml/kg/h) für Lösungen mit einer Konzentration von			
	20 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	250 µg/ml
	1 mg/50 ml	1 mg/40 ml	1 mg/20 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-Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 20 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Patientengewicht (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-Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 25 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Patientengewicht (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

ausreichenden zeitlichen Abstand erhalten, damit diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können und um der Gefahr einer Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten vor dem Absetzen von Remifentanyl Analgetika erhalten. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausrei-

chend langer Zeitraum vorgesehen werden. Hierbei sollte die Wahl des Analgetikums dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der postoperativen Versorgung des Patienten angepasst werden. Wenn andere Opiode im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie eingesetzt werden, muss der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie bei diesen Arzneimitteln immer gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

Absetzen der Behandlung

Nach plötzlichem Absetzen von Remifentanyl wurden in einigen Fällen Entzugssymptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitiertheit berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als 3 Tagen. In diesen Fällen waren eine Wiederaufnahme und ein Ausschleichen der Infusion vorteilhaft. Die Anwendung von **Remifentanyl TEVA®** bei maschinell beatmeten Intensivpflegepatienten über einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen wird nicht empfohlen.

Tabelle 10: Remifentanyl-Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 50 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Patientengewicht (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-Infusionsraten (ml/h) für eine Lösung zu 250 µg/ml

Infusionsrate (µg/kg/min)	Patientengewicht (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

Muskelrigidität – Prävention und Behandlung

Bei der empfohlenen Dosierung kann eine Muskelrigidität auftreten. Wie bei anderen Opioiden ist die Häufigkeit einer Muskelrigidität von der Dosis und der Verabreichungsgeschwindigkeit abhängig. Bolusinjektionen sind daher über eine Dauer von mindestens 30 Sekunden zu verabreichen.

Eine durch Remifentanyl ausgelöste Muskelrigidität muss unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten mit adäquaten unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Beatmung, behandelt werden. Eine während der Anästhesieeinleitung auftretende extrem starke Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung eines Muskelrelaxans und/oder die zusätzliche Gabe eines Hypnotikums behandelt werden. Eine während der Anwendung von Remifentanyl als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann eventuell durch Absetzen von Remifentanyl oder durch Verringerung der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remifentanyl-Infusion bildet sich die Muskelrigidität innerhalb von Minuten zurück. Alternativ hierzu kann ein µ-Opioid-Antagonist verabreicht werden. Dies kann jedoch zur Abschwächung oder Aufhebung

der analgetischen Wirkung von Remifentanyl führen.

Atemdepression – Prävention und Behandlung

Wie bei allen stark wirksamen Opioiden geht eine tief greifende Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanyl darf daher nur dort angewendet werden, wo Einrichtungen für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression zur Verfügung stehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und stark eingeschränkter Leberfunktion erforderlich. Diese Patienten reagieren möglicherweise etwas empfindlicher auf die atemdepressive Wirkung von Remifentanyl und sind engmaschig zu überwachen; wobei die Remifentanyl-Dosis entsprechend dem individuellen Patientenbedarf einzustellen ist.

Das Auftreten einer Atemdepression ist adäquat zu behandeln. Hierzu gehört eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % oder ein zeitweiliges Absetzen der Infusion. Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln (Fentanylanaloga) konnte selbst nach ausgedehnter Anwendung von Remifentanyl keine erneut auftretende Atemdepression festgestellt werden. Unter bestimmten Begleitumständen (z. B. unbeabsichtigte Verabrei-

chung von Bolusdosen (siehe Abschnitt unten) und begleitende Verabreichung von lang wirksamen Opioiden) wurde allerdings über das Auftreten einer Atemdepression innerhalb eines Zeitraums bis zu 50 Minuten nach Absetzen der Infusion berichtet. Die Erholung nach der Operation kann jedoch durch viele Faktoren beeinflusst werden. Daher 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 können zu Asystolie und Herzstillstand führen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Gegebenenfalls kann eine Behandlung durch Verminderung der Infusionsrate von Remifentanyl, Dosisverringerung gleichzeitig verabreichter Anästhetika oder durch i.v.-Flüssigkeiten, Vasopressoren oder Anticholinergika erfolgen.

Geschwächte, hypovolämische und ältere Patienten können gegenüber kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanyl empfindlicher sein.

Unbeabsichtigte Verabreichung

Im Totraum des i.v.-Infusionsschlauchs und/oder der Kanüle kann noch eine genügend

Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

TEVA

große Menge Remifentanyl enthalten sein, um Atemdepression, Apnoe und/oder Muskelrigidität zu verursachen, wenn der Infusionsschlauch mit i.v.-Lösungen oder mit anderen Arzneimitteln durchgespült wird. Um dies zu vermeiden, sollte Remifentanyl in eine schnell fließenden intravenösen Lösung injiziert oder über einen separaten intravenösen Infusionsschlauch verabreicht werden, der nach Absetzen von Remifentanyl entfernt wird.

Neugeborene und Säuglinge

Über die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegen keine schlüssigen Daten vor.

Arzneimittelmissbrauch

Wie andere Opioide kann Remifentanyl eine Abhängigkeit hervorrufen.

Die Anwendung des Arzneimittels *Remifentanyl TEVA®* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Diese Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Wie andere Opioide verringert Remifentanyl bei der manuell gesteuerten Infusion ebenso wie bei der TCI-Verabreichung die für die Anästhesie benötigten Dosen von Inhalations- und i.v.-Anästhetika sowie von Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.2). Wird die Dosierung von gleichzeitig verabreichten zentraldämpfenden Arzneimitteln nicht verringert, können unerwünschte Wirkungen dieser Arzneimittel vermehrt auftreten. Es liegen nur begrenzte Daten zur Wechselwirkung mit anderen Opioiden in Bezug auf die Anästhesie vor.

Die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanyl (Hypotonie und Bradykardie) können bei Patienten, die eine Begleitmedikation mit kardiodepressiven Arzneimitteln (z.B. Betablocker und Calciumantagonisten) erhalten, verstärkt sein (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien zur Anwendung von Remifentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben ein gewisses Ausmaß an Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten oder Kaninchen nicht beobachtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf *Remifentanyl TEVA®* während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Sicherheit von Remifentanyl während der Wehentätigkeit und Entbindung ist nicht belegt. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Anwendung von Remifentanyl während der Wehentätigkeit und bei Sectio caesarea zu empfehlen. Remifentanyl pas-siert die Plazentaschranke und Fentanyl-Analoga können beim Kind eine Atemdepression hervorrufen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remifentanyl in die Muttermilch übergeht. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch übergehen und Remifentanyl verwandte Stoffe nach Verabreichung von Remifentanyl an Ratten in deren Milch gefunden wurden, ist Vorsicht geboten. Stillende Mütter sind anzuhalten, innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Remifentanyl nicht zu stillen.

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

Remifentanyl hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wird nach der Verabreichung von Anästhetika wie Remifentanyl eine frühzeitige Entlassung des Patienten in Betracht gezogen, ist dem Patienten anzuraten, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen. Patienten sollten sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Remifentanyl sind direkte Folgen der Aktivität von μ -Opioid-Agonisten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Die Häufigkeit wird nachstehend für jedes Organsystem aufgeführt.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Remifentanyl zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Abhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Rigidität der Skelettmuskulatur
Selten: Sedierung (in der Aufwachphase nach einer Allgemeinanästhesie)

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Selten: Asystolie/Herzstillstand bei vorhergehender Bradykardie bei Patienten, die Remifentanyl zusammen mit anderen Anästhetika erhielten

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: postoperative Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Häufig: akute Atemdepression, Apnoe

Gelegentlich: Hypoxie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes

Häufig: Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: postoperatives Kältezittern

Gelegentlich: postoperative Schmerzen

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei allen stark wirksamen Opioid-Analgetika äußert sich eine Überdosis in einer Verstärkung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanyl. Aufgrund der sehr kurzen Wirkungs-dauer von Remifentanyl ist das potenzielle Auftreten schädigender, durch eine Überdosis bedingter Wirkungen auf den sich unmittelbar an die Verabreichung des Arzneimittels anschließenden Zeitraum beschränkt. Die Reaktion auf das Absetzen von Remifentanyl erfolgt rasch, die Ausgangswerte stellen sich innerhalb von 10 Minuten ein.

Im Falle einer Überdosierung bzw. vermuteten Überdosierung sind folgende Maßnahmen zu treffen: Absetzen der Verabreichung von Remifentanyl, Freihalten der Atemwege, Einleiten einer assistierten oder kontrollierten Beatmung mit Sauerstoff und Aufrechterhalten ausreichender kardiovaskulärer Funktionen. Geht die Atemdepression mit Muskelrigidität einher, ist gegebenenfalls ein Muskelrelaxans zur Förderung der assistierten oder kontrollierten Beatmung erforderlich. Zur Behandlung einer Hypotonie können intravenöse Flüssigkeiten und Vasopressoren gegeben werden und eventuell weitere unterstützende Maßnahmen getroffen werden.

Die intravenöse Verabreichung eines Opioid-Antagonisten wie Naloxon kann zusätzlich zur Beatmung 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 die Wirkungs-dauer des Opioid-Antagonisten überschreitet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Anästhetika
ATC-Code: N01AH06

Remifentanyl ist ein selektiver μ -Opioid-Agonist mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Die μ -Opioid-Rezeptoraktivität von Remifentanyl kann mit Opioid-Antagonisten wie beispielsweise Naloxon antagonisiert werden.

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

Neugeborene/Säuglinge (< 1 Jahr):

In einer randomisierten (Verhältnis 2:1, Remifentanyl: Halothan), offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie mit 60 Neugeborenen und Säuglingen ≥ 8 Wochen (durchschnittlich 5,5 Wochen) mit einem körperlichen ASA Zustand von I–II, die einer Pyloromyotomie unterzogen wurden, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanyl (als Dauerinfusion mit initial 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ und ergänzenden Dosen oder entsprechenden Änderung der Infusionsrate nach Bedarf) mit Halothan (angewendet mit 0,4 % mit ergänzender Steigerung je nach Bedarf) verglichen. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde durch die zusätzliche Anwendung von 70 % Lachgas (N_2O) mit 30 % Sauerstoff erreicht. Die Erholungszeiten waren in der Remifentanyl-Gruppe besser als in der Halothan-Gruppe (nicht signifikant).

Anwendung in totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) – Kinder im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahre

TIVA mit Remifentanyl bei pädiatrischen Operationen wurde in 3 randomisierten, offenen Studien mit Inhalations-Anästhesie verglichen. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle 12 zusammengefasst.

In der Studie bei Unterleibs-/urologischen Operationen beim Vergleich Remifentanyl/Propofol mit Remifentanyl/Sevofluran trat Hypotension signifikant öfter unter Remifentanyl/Sevofluran-Anwendung und Bradykardie trat signifikant öfter unter Remifentanyl/Propofol-Anwendung auf. In der Studie bei HNO-Operationen beim Vergleich Remifentanyl/Propofol mit Desfluran/Lachgas, wurde eine signifikant höhere Herzfrequenz beobachtet bei Patienten die Desfluran/Lachgas erhielten im Vergleich zu Remifentanyl/Propofol und zu den Ausgangswerten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die effektive biologische Halbwertszeit von Remifentanyl beträgt nach Verabreichung der empfohlenen Dosen 3–10 Minuten. Die durchschnittliche Clearance von Remifentanyl bei jungen gesunden Erwachsenen beträgt 40 ml/kg/min , das zentrale Verteilungsvolumen ist 100 ml/kg und das Verteilungsvolumen im Steady state 350 ml/kg . Die Remifentanyl-Konzentration im Blut ist innerhalb des empfohlenen Dosierungsbe-

reiches proportional zur verabreichten Dosis. Jede Steigerung der Infusionsrate um 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ führt zu einer Erhöhung des Remifentanyl-Blutspiegels um 2,5 ng/ml . Remifentanyl ist zu etwa 70 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Remifentanyl ist ein esterasemetabolisiertes Opioid, das durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen abgebaut wird. Die Metabolisierung von Remifentanyl führt zur Bildung eines im Wesentlichen inaktiven Carbonsäuremetaboliten (1/4.600 der Aktivität von Remifentanyl). Untersuchungen beim Menschen weisen darauf hin, dass die gesamte pharmakologische Aktivität auf die Muttersubstanz zurückzuführen ist. Die Aktivität dieses Metaboliten ist daher klinisch nicht relevant. Beim gesunden Erwachsenen beträgt die Halbwertszeit des Metaboliten 2 Stunden. Bei Patienten mit intakter Nierenfunktion werden etwa 95 % Remifentanyl als Carbonsäuremetabolit im Urin wiedergefunden. Remifentanyl ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

Übertritt in die Placenta oder Muttermilch

In einer klinischen Studie beim Menschen waren die durchschnittlichen mütterlichen Remifentanyl-Konzentrationen etwa zweimal so hoch wie die des Fötus. Allerdings wurden in einigen Fällen ähnliche fötale Konzentrationen wie bei der Mutter beobachtet. Der arteriovenöse Verhältniswert der Remifentanyl-Konzentration in der Nabelschnur betrug etwa 30 % und lässt somit auf eine Metabolisierung von Remifentanyl bei Neugeborenen schließen. Remifentanyl verwandte Stoffe gehen in die Milch von laktierenden Ratten über.

Anästhesie in der Herzchirurgie

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

Nierenfunktionsstörungen

Die rasche Erholung von der durch Remifentanyl bewirkten Sedierung und Analgesie wird durch die Nierenfunktion nicht beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktionsstörung auch nach bis zu dreitägiger Anwendung im Rahmen einer Intensivpflege nicht signifikant verändert.

Die Clearance des Carbonsäuremetaboliten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verringert. Bei Intensivpflegepatienten mit mittelschwerer/schwerer Nierenfunktionsstörung ist mit einer Konzentration des Carbonsäuremetaboliten von etwa dem 100-fachen des Remifentanyl-Spiegels im Steady state zu rechnen. Klinische Daten zeigen, dass die Kumulation des Metaboliten auch nach bis zu dreitägiger Anwendung von Remifentanyl-Infusionen bei diesen Patienten zu keinen klinisch relevanten μ -Opioid-Wirkungen führt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und pharmakokinetischen Aktivität von Metaboliten nach Infusion von Remifentanyl über mehr als drei Tage vor.

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Remifentanyl während einer Nierenersatztherapie extrahiert wird.

Während einer Hämodialyse werden 25–30 % des Carbonsäuremetaboliten extrahiert. Die Halbwertszeit des Carbonsäuremetaboliten ist bei Patienten mit Anurie auf 30 Stunden verlängert.

Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Profil von Remifentanyl ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen eine Lebertransplantation bevorsteht, unverändert. Dies gilt auch für die anhepatische Phase einer Lebertransplantation. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können etwas empfindlicher auf die atemdepressive Wirkung von Remifentanyl reagieren. Diese Patienten sind daher engmaschig zu überwachen und die Remifentanyl-Dosis ist entsprechend dem individuellen Patientenbedarf einzustellen.

Pädiatrische Patienten

Bei jüngeren Kindern sind die durchschnittliche Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanyl im Steady state erhöht und nehmen anschließend ab, bis im Alter von 17 Jahren die Werte von jungen gesunden Erwachsenen erreicht sind. Die Eliminationshalbwertszeit von Remifentanyl bei

Tabelle 12:

Chirurgischer Eingriff	Alter (Jahre), (N)	Studien Bedingungen (Aufrechterhaltung)	Extubation (min) (mean (SD))
Unterleibs-/urologische Operation	0,5–16 (120)	TIVA: Propofol (5–10 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,125–1,0 $\mu\text{g/kg/min}$)	11,8 (4,2)
		Inhalations-Anästhesie: Sevofluran (1,0–1,5 MAC) und Remifentanyl (0,125–1,0 $\mu\text{g/kg/min}$)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
HNO-Operation	4–11 (50)	TIVA: Propofol (3 mg/kg/h) + Remifentanyl (0,5 $\mu\text{g/kg/min}$)	11 (3,7)
		Inhalations-Anästhesie: Desfluran (1,3 MAC) und N_2O Mischung	9,4 (2,9) Nicht signifikant
Allgemeine oder HNO-Operation	2–12 (153)	TIVA: Remifentanyl (0,2–0,5 $\mu\text{g/kg/min}$) + Propofol (100–200 $\mu\text{g/kg/min}$)	Vergleichbare Extubationszeit (basierend auf begrenzten Daten)
		Inhalations-Anästhesie: Sevofluran (1–1,5 MAC) + N_2O Mischung	

Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

TEVA

Neugeborenen unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei jungen gesunden Erwachsenen. Nach Änderung der Infusionsrate von Remifentanyl sollte sich die analgetische Wirkung rasch ändern und vergleichbar mit derjenigen von jungen gesunden Erwachsenen sein. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2–17 Jahren entspricht die Pharmakokinetik des Carbonsäuremetaboliten nach Korrektur auf das niedrigere Körpergewicht jener von Erwachsenen.

Ältere Patienten

Die Clearance von Remifentanyl ist bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten um etwa 25 % leicht vermindert. Die pharmakodynamische Aktivität von Remifentanyl nimmt mit zunehmendem Alter zu. Bei älteren Patienten ist die EC₅₀ für Remifentanyl zur Erzeugung von Delta-Wellen im Elektroenzephalogramm um 50 % niedriger als bei jüngeren Patienten; daher sollte die Initialdosis bei älteren Patienten um 50 % reduziert und die Erhaltungsdosis individuell, entsprechend dem Patientenbedarf, vorsichtig titriert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei nicht beatmeten Mäusen, Ratten und Hunden wurden nach einzelnen, hohen, intravenösen Bolusdosen von Remifentanyl die erwarteten Anzeichen einer μ -Opioidintoxikation beobachtet. Die in diesen Studien empfindlichste Tierart, die männliche Ratte, überlebte eine Dosis von 5 mg/kg. Hypoxiebedingte intrakranielle Blutungen bei Hunden bildeten sich innerhalb von 14 Tagen nach Beenden der Anwendung von Remifentanyl zurück.

Chronische Toxizität

Die Verabreichung von Bolusdosen von Remifentanyl an nicht beatmete Ratten und Hunde führte bei allen untersuchten Dosisgruppen zu Atemdepression und bei Hunden zu reversiblen intrakraniellen Blutungen. Anschließend Untersuchungen zeigten, dass die Mikroblutungen durch Sauerstoffmangel verursacht und nicht substanzspezifisch für Remifentanyl waren. Bei Infusionsstudien an nicht beatmeten Ratten oder Hunden mit Dosen, die keine schwere Atemdepression hervorriefen, wurden keine Mikroblutungen im Gehirn beobachtet. Aus den präklinischen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass Atemdepression und ihre Folgeerscheinungen die wahrscheinlichste Ursache potenziell schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beim Menschen sind. Bei Hunden führte die intrathekale Verabreichung der Glycin-Formulierung allein (d. h. ohne Remifentanyl) zu Agitiertheit, Schmerzen, Dysfunktion der Hinterbeine und Koordinationsstörungen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte auf den Bestandteil Glycin zurückzuführen sind. Aufgrund der besseren Puffereigenschaften von Blut und der schnelleren Verdünnung sowie der niedrigen Glycin-Konzentration in der Formulierung von **Remifentanyl TEVA®** haben diese Befunde keine klinische Bedeutung für die intravenöse Verabreichung von **Remifentanyl TEVA®**.

Reproduktionstoxizität

Studien zum Übertritt in die Plazenta bei Ratten und Kaninchen zeigten, dass die Nachkommenschaft während des Wachstums und der Entwicklung Remifentanyl und/oder seinen Metaboliten ausgesetzt ist. Remifentanyl verwandte Stoffe gehen in die Milch von laktierenden Ratten über.

Nach der täglichen intravenösen Injektion von Remifentanyl über einen Zeitraum von mindestens 70 Tagen wurde bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg eine verminderte Fertilität bei männlichen Ratten beobachtet. Die verabreichte Dosis entspricht in etwa dem 250-fachen der beim Menschen empfohlenen maximalen Bolusdosis von 2 Mikrogramm/kg. Die Verabreichung von Dosis bis zu 1 mg/kg über einen Zeitraum von mindestens 15 Tagen vor der Paarung hatte keinen Einfluss auf die Fertilität weiblicher Ratten. Nach Gabe von Remifentanyl in einer Dosierung von bis zu 5 mg/kg an Ratten und 0,8 mg/kg an Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die intravenöse Verabreichung von Remifentanyl an Ratten während der späten Schwangerschaft und Stillzeit in einer Dosierung bis zu 5 mg/kg hatte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben, die Entwicklung oder das Fortpflanzungsvermögen der F1-Generation.

Genotoxizität

Für Remifentanyl ergaben sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätstests keine positiven Befunde, mit Ausnahme des Mauslymphom-TK-Tests *in vitro*, der mit metabolischer Aktivierung positiv verlief. Da der positive Befund im Mauslymphom-Test in weiteren *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte, ist bei der Behandlung mit Remifentanyl nicht von einem genotoxischen Risiko für den Patienten auszugehen.

Karzinogenität

Langzeit-Kanzerogenitätsstudien wurden mit Remifentanyl nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin (E 640)
Salzsäure 36 % (E 507), zur pH-Einstellung
Natriumhydroxid (E 524), zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es darf weder mit Ringerlaktat-Injektionslösung noch mit Ringerlaktat- und 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung gemischt werden.

Remifentanyl TEVA® darf nicht mit Propofol in derselben intravenösen Lösung gemischt werden. Hinweise zur Kompatibilität bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter sind in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

Remifentanyl TEVA® darf nicht über denselben intravenösen Infusionsschlauch wie Blut/Serum/Plasma verabreicht werden, da unspezifische Esterasen in Blutprodukten zur Hydrolyse von Remifentanyl zu seinem inaktiven Metaboliten führen können.

Remifentanyl TEVA® darf vor der Anwendung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung

Remifentanyl TEVA® 1 mg: 2 Jahre
Remifentanyl TEVA® 2 mg: 2 Jahre
Remifentanyl TEVA® 5 mg: 2 Jahre

Nach Rekonstitution (Zubereitung)/Verdünnung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nach Rekonstitution mit folgenden Lösungsmitteln nachgewiesen:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung und 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,45 %ige (4,5 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- Ringerlaktat-Injektionslösung
- Ringerlaktat- und 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nach weiterer Verdünnung mit folgenden Verdünnungsmitteln nachgewiesen:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung und 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,45 %ige (4,5 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 8 Stunden bei 25 °C nach weiterer Verdünnung mit folgenden Verdünnungsmitteln nachgewiesen:

- Ringerlaktat-Injektionslösung
- Ringerlaktat- und 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des Arzneimittels nach Rekonstitution (Zubereitung) und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remifentanyl TEVA® 1 mg: 4-ml-Durchstechflasche, Klarglas Typ I, mit Brombutylgummistopfen und weißer Kappe

Remifentanyl TEVA® 2 mg: 6-ml-Durchstechflasche, Klarglas Typ I, mit Brombutylgummistopfen und grauer Kappe

Remifentanyl TEVA® 5 mg: 12,5-ml-Durchstechflasche, Klarglas Typ I, mit Brombutylgummistopfen und blauer Kappe

Packungsgrößen: 1 oder 5 Durchstechflaschen pro Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Rekonstitution (Zubereitung)**

Remifentanyl TEVA® wird zur intravenösen Anwendung hergestellt, indem man das entsprechende Volumen (wie in der Tabelle oben angegeben) eines der unten aufgeführten Verdünnungsmittel hinzufügt, um eine Lösung mit einer Konzentration von etwa 1 mg/ml zu erhalten.

Siehe oben stehende Tabelle 13

Bis zur vollständigen Auflösung schütteln. Die rekonstituierte Lösung sollte klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln sei.

Weitere Verdünnung

Nach Rekonstitution sollte **Remifentanyl TEVA® 1 mg/2 mg/5 mg** nicht ohne weitere Verdünnung auf eine Konzentration von 20 bis 250 µg/ml (die empfohlene Verdünnung beträgt bei Erwachsenen 50 µg/ml und 20 bis 25 µg/ml bei pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 1 Jahr) mit einer der unten aufgeführten i.v.-Flüssigkeiten verabreicht werden.

Bei der zielwertkontrollierten Infusion (TCI) beträgt die empfohlene Verdünnung von **Remifentanyl TEVA®** 20 bis 50 µg/ml. Die Verdünnung hängt von der technischen Leistungsfähigkeit des Infusionsgeräts und den zu erwartenden Erfordernissen des Patienten ab.

Die Verdünnung sollte mit einer der nachfolgenden i.v.-Flüssigkeiten erfolgen:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung
- 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung und 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,9 %ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung
- 0,45 %ige (4,5 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung

Die folgenden i.v.-Flüssigkeiten können ebenfalls bei der Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter verabreicht werden:

- Ringerlaktat-Injektionslösung
- Ringerlaktat- und 5 %ige (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung

Remifentanyl TEVA® ist bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter mit Propofol kompatibel.

Tabelle 13:

Darreichungsform	Volumen des hinzuzufügenden Verdünnungsmittels	Konzentration der rekonstituierten Lösung
Remifentanyl TEVA® 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanyl TEVA® 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanyl TEVA® 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Es dürfen keine anderen Verdünnungsmittel verwendet werden.

Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und partikelfrei ist.

Im Idealfall sollten intravenöse Infusionen von Remifentanyl zum Zeitpunkt der Verabreichung zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertrieb

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

77029.00.00
77030.00.00
77031.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Januar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt