



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Remifentanil HEXAL® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung  
Remifentanil HEXAL® 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung  
Remifentanil HEXAL® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Remifentanil HEXAL 1 mg*

1 Durchstechflasche enthält 1 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).  
Jeder ml enthält 1 mg Remifentanil (1 mg in 1 ml), wenn die Rekonstitution wie in Abschnitt 6.6 empfohlen erfolgt.

*Remifentanil HEXAL 2 mg*

1 Durchstechflasche enthält 2 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).  
Jeder ml enthält 1 mg Remifentanil (2 mg in 2 ml), wenn die Rekonstitution wie in Abschnitt 6.6 empfohlen erfolgt.

*Remifentanil HEXAL 5 mg*

1 Durchstechflasche enthält 5 mg Remifentanil (als Hydrochlorid).  
Jeder ml enthält 1 mg Remifentanil (5 mg in 5 ml), wenn die Rekonstitution wie in Abschnitt 6.6 empfohlen erfolgt.

Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 1 mg/ml, wenn sie wie empfohlen zubereitet wird (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

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

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Remifentanil HEXAL ist als Analgetikum zur Anwendung während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie indiziert.

Remifentanil HEXAL ist zur Analgesie von künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten ab einem Alter von 18 Jahren indiziert.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Remifentanil darf nur in einer Einrichtung, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell in der Anwendung von Anästhetika, der Er-**

**kennung und Behandlung der zu erwartenden Nebenwirkungen potenter Opiode sowie der respiratorischen und kardialen Reanimation ausgebildet sind. Diese Ausbildung muss auch das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie die assistierte Beatmung einschließen.**

Kontinuierliche Infusionen von Remifentanil HEXAL müssen mit einem kalibrierten Infusionssystem in einer schnell fließenden Infusion oder über einen separaten Infusionsschlauch intravenös verabreicht werden. Dieser Infusionsschlauch sollte direkt mit der venösen Verweilkanüle verbunden oder dicht an der venösen Verweilkanüle angeschlossen sein, um ein potenzielles Totraumvolumen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2.5 für zusätzliche Informationen, einschließlich Tabellen mit Beispielen für Infusionsraten pro kg Körpergewicht, als Hilfe zur Titration von Remifentanil HEXAL entsprechend den anästhetischen Erfordernissen des Patienten). Es ist darauf zu achten, dass das Verstopfen oder Abtrennen der Infusionsschläuche vermieden wird und die Infusionsschläuche nach der Anwendung ausreichend durchgespült werden, um Restmengen von Remifentanil HEXAL zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4). Intravenöse Infusionsschläuche/Infusionssysteme sollten nach Beendigung der Anwendung entfernt werden, um eine versehentliche Verabreichung zu vermeiden.

Remifentanil HEXAL kann auch per Target Controlled Infusion (TCI) mit einem dafür zugelassenen Infusionsgerät verabreicht werden, das mit dem Pharmakokinetik-Modell nach Minto mit Kovariaten für Alter und Lean Body Mass (LBM) arbeitet.

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

**Verdünnung**

Remifentanil HEXAL sollte nach der Auflösung des lyophilisierten Pulvers nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden. Siehe Abschnitt 6.3 für die Lagerungsbedingungen und Abschnitt 6.6 für die empfohlenen Verdünnungsmittel und Anweisungen zur Rekonstitution/Verdünnung des Produkts vor der Verabreichung.

**4.2.1 Allgemeinanästhesie**

Die Verabreichung von Remifentanil HEXAL muss sich individuell nach dem Ansprechen des Patienten richten.

**4.2.1.1 Erwachsene**

Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion (MCI)

Siehe Tabelle 1

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

In den in Tabelle 1 empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie in Tabelle 1 empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden.

Es liegen keine Daten für Dosierungsempfehlungen zur Begleitmedikation von Remifentanil mit anderen als den in Tabelle 1 aufgeführten Hypnotika vor.

*Einleitung der Narkose*

Zur Einleitung der Narkose sollte Remifentanil HEXAL zusammen mit einem Hypnotikum wie Propofol, Thiopental oder Isofluran verabreicht werden. Die Gabe von Remifentanil HEXAL nach einem Hypnotikum reduziert die Inzidenz der Muskelrigidität. Remifentanil HEXAL kann mit einer Infusionsrate von 0,5 bis 1 µg/kg/min, mit

**Tabelle 1: Dosierungsrichtlinien für Erwachsene**

	REMIFENTANIL-BOLUS-INJEKTION (µg/kg)	KONTINUIERLICHE REMIFENTANIL-INFUSION (µg/kg/min)	
		Anfangsrate	Bereich
<b>Einleitung der Narkose</b>			
	1 (verabreicht über mindestens 30 sec.)	0,5 bis 1	-
<b>Begleitanaesthetikum</b>		<b>Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten</b>	
Lachgas (66 %)	0,5 bis 1	0,4	0,1 bis 2
Isofluran (Initialdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2
Propofol (Initialdosis 100 µg/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2



oder ohne initiale Bolusinjektion von 1 µg/kg über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden, verabreicht werden. Wenn die endotracheale Intubation mehr als 8 bis 10 Minuten nach Beginn der Infusion von Remifentanil HEXAL erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.

*Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten*

Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsrate von Remifentanil HEXAL entsprechend dem in Tabelle 1 aufgeführten Narkoseverfahren reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remifentanil HEXAL kann die Infusionsrate während der Narkose alle 2 bis 5 Minuten um 25 % bis 100 % nach oben bzw. um 25 % bis 50 % nach unten angepasst werden, um die gewünschte Aktivität am µ-Opioidrezeptor zu erzielen. Als Gegenmaßnahme auf eine zu flache Narkose kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche Bolusinjektion verabreicht 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 das Auftreten einer Atemdepression wahrscheinlich. Deshalb ist auf respiratorische Einschränkungen eventuell in Kombination mit Muskelrigidität zu achten. Die Dosis ist mit besonderer Sorgfalt an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen, auch eine Beatmung kann erforderlich sein. Für die Überwachung der Patienten unter Remifentanil muss eine adäquate Ausrüstung zur Verfügung stehen. Diese Ausrüstung muss vollständig ausgestattet sein, um alle Schweregrade einer Atemdepression (ein Intubationsbesteck muss zur Verfügung stehen) und/oder Muskelrigidität behandeln zu können (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

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

Bolusinjektionen werden bei spontan atmenden, anästhesierten Patienten nicht empfohlen.

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

*Begleitmedikation*

Remifentanil HEXAL verringert die für die Anästhesie erforderlichen Dosen von In-

halationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanil können die Dosen der in der Anästhesie verwendeten Substanzen Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam um bis zu 75 % reduziert werden.

*Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode*  
Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil HEXAL ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der maximalen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff sowie dem Ausmaß der notwendigen postoperativen Versorgung des Patienten angemessen sein.

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

Wird Remifentanil postoperativ weiterhin verabreicht, darf es nur unter Bedingungen, die eine vollständige Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen ermöglichen, und unter strenger Aufsicht durch Personen angewendet werden, die speziell in der Erkennung und Behandlung der respiratorischen Wirkungen potenter Opiode ausgebildet sind.

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

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

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

Bei spontan atmenden Patienten werden während der postoperativen Phase keine

Bolusinjektionen für die Analgesie empfohlen.

Verabreichung per Target Controlled Infusion (TCI)

*Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten*

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

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

Die folgende Tabelle zeigt die Remifentanil-Blutspiegel, die nach dem TCI-Ansatz für verschiedene manuell gesteuerte Infusionsraten im Steady state erzielt werden.

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

Infusionsrate von Remifentanil (µg/kg/min)	Blutspiegel von Remifentanil (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5



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

*Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode*  
Am Ende einer Operation, wenn die TCI-Infusion gestoppt oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung normalerweise bei kalkulierten Remifentanil-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 ng/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Analgesie bereits vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt werden (siehe auch unter „Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Periode“ im Abschnitt „Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion [MCI]“, Seite 1).

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

**4.2.1.2 Kinder (1 bis 12 Jahre)**

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

Remifentanil HEXAL zur Einleitung der Anästhesie per TCI wurde bei Kindern nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Remifentanil HEXAL per TCI bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Für die Aufrechterhaltung der Anästhesie werden die folgenden Dosen von Remifentanil HEXAL empfohlen: siehe Tabelle 3

Wird Remifentanil HEXAL als Bolusinjektion verabreicht, sollte sich diese über **mindestens 30 Sekunden** erstrecken. Wurde gleichzeitig keine Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach Start der Remifentanil HEXAL-Infusion beginnen. Bei alleiniger Verabreichung

von Lachgas (70 %) und Remifentanil HEXAL sollten die Infusionsraten zur Aufrechterhaltung der Anästhesie zwischen 0,4 und 3 µg/kg/min liegen. Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen darauf schließen, dass 0,4 µg/kg/min eine geeignete Initialdosis sind; spezifische Studien hierzu liegen jedoch nicht vor.

Kinder sollten sorgfältig überwacht werden, und die Dosis ist der für den chirurgischen Eingriff erforderlichen Narkosetiefe anzupassen.

Begleitmedikation

In den in Tabelle 3 empfohlenen Dosierungen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums deutlich. Daher sollten Isofluran, Halothan und Sevofluran wie in Tabelle 3 empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden. Für eine Dosierungsempfehlung zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanil mit anderen als den in Tabelle 3 aufgeführten Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt „Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion [MCI], Begleitmedikation“, Seite 2).

Richtlinien für die Versorgung der Patienten in der unmittelbaren postoperativen Phase/Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil HEXAL ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung eines länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum vorgesehen werden. Die Wahl des(r) Arzneimittel(s), die Dosis und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten im Voraus geplant und individuell so angepasst wer-

den, dass sie für den chirurgischen Eingriff und das Ausmaß der voraussichtlichen postoperativen Versorgung geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).

**4.2.1.3 Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)**

Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (unter einem Jahr, siehe Abschnitt 5.1). Das pharmakokinetische Profil der Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (jünger als 1 Jahr) ist – nach Korrektur auf das geringere Körpergewicht – mit dem pharmakokinetischen Profil Erwachsener vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2). Jedoch wird die Anwendung von Remifentanil HEXAL 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 Remifentanil im Rahmen einer TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Jedoch sind die klinischen Daten nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

**4.2.1.4 Spezielle Patientengruppen**

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

**4.2.2 Herzchirurgie**

Verabreichung per manuell-kontrollierter Infusion (MCI)

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

*Einleitungsphase der Narkose*

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

*Erhaltungsphase der Anästhesie*

Nach der endotrachealen Intubation sollte die Infusionsrate von Remifentanil HEXAL dem Bedarf des Patienten angepasst werden. Falls erforderlich, können zusätzliche Bolusinjektionen verabreicht werden. Bei kardialen Hochrisikopatienten, wie z. B.

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

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

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



Tabelle 4: Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie

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

Patienten, die sich einer Herzklappenoperation unterziehen oder eine niedrige linksventrikuläre Leistung haben, sollte eine maximale Bolusdosis von 0,5 µg/kg verabreicht werden. Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für hypotherme kardiopulmonale Bypass-Operationen (siehe Abschnitt 5.2).

*Begleitmedikation*

In den in Tabelle 4 empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie in der Tabelle empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden. Für eine Dosierungsempfehlung zum gleichzeitigen Gebrauch von Remifentanil mit anderen als den in Tabelle 4 aufgeführten Hypnotika liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt „Verabreichung per manuell kontrollierter Infusion [MCI], Begleitmedikation“, Seite 2).

Richtlinien für die postoperative Versorgung der Patienten

*Fortführung der postoperativen Analgesie mit Remifentanil HEXAL vor der Extubation*

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

*Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL*

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

Richtlinien für das Absetzen von Remifentanil

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

**Werden im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opiode eingesetzt, muss der Patient**

sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie muss bei diesen Arzneimitteln stets gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

Verabreichung per Target Controlled Infusion (TCI)

*Einleitung und Aufrechterhaltung der Nar-kose*

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

In den in Tabelle 4 empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil die Menge des zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotikums signifikant. Daher sollten Isofluran und Propofol wie in der Tabelle empfohlen verabreicht werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden (siehe Tabelle 4).

Für Informationen zu den Remifentanil-Blutspiegeln, die bei manuell gesteuerter Infusion erzielt werden, siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.1.1.

Richtlinien für das Absetzen/Fortführen in der unmittelbaren postoperativen Phase

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

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

**4.2.3 Intensivmedizin**

**4.2.3.1 Erwachsene**

Remifentanil HEXAL kann zur Analgesie



bei beatmeten Intensivpatienten angewendet werden. Falls erforderlich, sollten zusätzlich Sedativa verabreicht werden.

Remifentanil HEXAL wurde in gut kontrollierten klinischen Studien bei Intensivpatienten bis zu drei Tagen geprüft. Da die Patienten nicht länger als drei Tage untersucht wurden, liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für eine längere Behandlung vor. Daher wird eine Anwendung von mehr als drei Tagen nicht empfohlen.

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

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

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

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

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

Bolusdosierungen von Remifentanil werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.

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

**Tabelle 6:** Empfohlene Initialdosis von Sedativa, falls erforderlich

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

Um eine getrennte Steuerung des jeweiligen Arzneistoffes zu ermöglichen, sollten Sedativa nicht gemischt verabreicht werden.

Zusätzliche Analgesie für schmerzhafte Maßnahmen bei beatmeten Patienten

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

Aufbau einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil HEXAL ist unabhängig von der Dauer der Infusion innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanil HEXAL ist die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung und Hyperalgesie zu bedenken. Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL alternative Analgetika und Sedativa zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt verabreicht werden, damit die therapeutischen Wirkungen dieser Arzneimittel rechtzeitig einsetzen können, um einer Hyperalgesie und damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Deshalb wird empfohlen, die Wahl des(r) Arzneimittel(s),

die Dosis und den Zeitpunkt der Verabreichung bereits vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL zu planen. Lang wirksame orale, intravenöse oder lokale Analgetika, die vom Pflegepersonal oder vom Patienten gesteuert werden können, sind alternative Optionen für die Analgesie, die entsprechend den Bedürfnissen der Patienten sorgfältig ausgewählt werden sollten.

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

Richtlinien für die Extubation und das Absetzen von Remifentanil HEXAL

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

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

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

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

**4.2.3.2 Pädiatrische Intensivpatienten**

Die Anwendung von Remifentanil bei pädiatrischen Intensivpatienten kann nicht empfohlen werden, da zu dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen.

**4.2.3.3 Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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



**4.2.4 Spezielle Patientengruppen**

**4.2.4.1 Ältere Patienten (über 65 Jahre)**

Allgemeinanästhesie

Bei dieser Patientengruppe ist bei der Verabreichung von Remifentanil HEXAL Vorsicht geboten.

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

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

Anästhesie in der Herzchirurgie

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

Anwendung in der Intensivmedizin

Eine Reduzierung der Initialdosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.3 weiter oben).

**4.2.4.2 Adipöse Patienten**

Bei der manuell gesteuerten Infusion wird bei adipösen Patienten empfohlen, die Dosierung zu reduzieren und auf Basis des idealen Körpergewichts vorzunehmen, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanil HEXAL besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren. Bei der in dem Modell nach Minto verwendeten Berechnung der fettfreien Körpermasse (LBM) wird das LBM bei Frauen mit einem Body Mass Index (BMI) über 35 kg/m<sup>2</sup> und bei Männern mit einem BMI über 40 kg/m<sup>2</sup> eher zu gering eingeschätzt. Um eine Unterdosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte Remifentanil per TCI sorgfältig dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

**4.2.4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

**4.2.4.4 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bezogen auf die bei gesunden Erwachsenen verwendete Initialdosis ist keine Anpassung erforderlich, da das pharmakokinetische Profil von Remifentanil bei dieser Patientenpopulation unverändert ist. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können jedoch etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen Wirkungen von Remifentanil HEXAL reagieren (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanil HEXAL sollte dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

**4.2.4.5 Neurochirurgische Patienten**

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

**4.2.4.6 ASA-III/IV-Patienten**

Allgemeinanästhesie

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

Eine Dosierungsempfehlung für Kinder kann nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen.

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

Anwendung in der Herzchirurgie

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Infusionsrate (µg/kg/min)	Körpergewicht des Patienten (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0	
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0	
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0	
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0	
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0	
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0	
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0	
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0	
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0	
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0	
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0	

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Remifentanil HEXAL ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Fentanyl-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparats kontraindiziert.

Die Verwendung von Remifentanil HEXAL als einzige Substanz bei der Einleitung der Narkose ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Remifentanil HEXAL darf nur in einer Einrichtung, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell in der Anwendung von Anästhetika, der Erkennung und Behandlung der zu erwartenden Nebenwirkungen potenter Opiode sowie der respiratorischen und kardialen Reanimation ausgebildet sind. Die entsprechende Ausbildung muss auch das Freimachen und die Freihaltung der Atemwege sowie die assistierte Beatmung enthalten.

Da die Anwendung bei beatmeten Intensivpatienten nicht länger als drei Tage untersucht wurde, liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung vor. Deshalb wird eine längere Verabreichung bei Intensivpatienten nicht empfohlen.

Rasches Abklingen der Wirkung

Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil HEXAL können die Patienten schnell aus der Narkose aufwachen, und innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen von Remifentanil HEXAL ist keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Bei Verabreichung eines µ-Opioidagonisten wie Remifentanil ist eine mögliche Toleranzentwicklung und Hyperalgesie zu beachten. Daher müssen den Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil alternative Analgetika und Sedativa zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt verabreicht werden, damit die therapeutischen Wirkungen dieser Arzneimittel rechtzeitig einsetzen können, um einer Hyperalgesie und damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen.

Bei chirurgischen Eingriffen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten Patienten bereits vor dem Absetzen von Remifentanil HEXAL andere Analgetika verabreicht werden. Für das Erreichen der therapeutischen Wirkung ei-



nes länger wirksamen Analgetikums sollte ein ausreichend langer Zeitraum eingeräumt werden. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff und dem Ausmaß der postoperativen Versorgung angemessen sein. Werden im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt, muss der Nutzen einer adäquaten postoperativen Analgesie bei diesen Arzneimitteln stets gegen das potenzielle Risiko einer Atemdepression abgewogen werden.

#### Absetzen der Behandlung

Gelegentlich wurden bei abruptem Absetzen von Remifentanil HEXAL, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als 3 Tagen, über Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitation berichtet. In diesen Fällen haben sich die erneute Einleitung und ein Ausschleichen der Infusion als nützlich erwiesen. Die Anwendung von Remifentanil HEXAL bei beatmeten Intensivpatienten wird für eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Tagen nicht empfohlen.

#### Muskelrigidität – Vorbeugung und Behandlung

Bei den empfohlenen Dosierungen kann Muskelrigidität auftreten. Wie bei anderen Opioiden ist die Inzidenz der Muskelrigidität abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Bolusinjektionen sollten daher über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

Eine durch Remifentanil ausgelöste Muskelrigidität muss unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten mit adäquaten unterstützenden Maßnahmen einschließlich Atemhilfe behandelt werden. Eine während der Einleitung der Anästhesie auftretende starke Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung eines Muskelrelaxans und/oder die zusätzliche Gabe von Hypnotika behandelt werden. Eine während der Anwendung von Remifentanil als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch Absetzen von Remifentanil oder durch Verringern der Infusionsrate behandelt werden. Nach Absetzen der Remifentanil-Infusion klingt die Muskelrigidität innerhalb von Minuten ab. Alternativ kann ein  $\mu$ -Opioidantagonist verabreicht werden. Dies kann jedoch zur Aufhebung oder Abschwächung der analgetischen Wirkung von Remifentanil führen.

#### Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen und Behandlung

Wie bei allen potenten Opioiden geht eine starke Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einher. Remifentanil sollte daher nur in Einrichtungen angewendet werden, in denen adäquate Möglichkeiten

für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression zur Verfügung stehen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und mit stark eingeschränkter Leberfunktion geboten. Diese Patienten können etwas empfindlicher auf die atemdepressorischen Wirkungen von Remifentanil reagieren. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden, und die Dosis von Remifentanil sollte dem individuellen Bedarf der Patienten angepasst werden.

Das Auftreten einer Atemdepression ist angemessen zu behandeln. Hierzu gehört eine Verringerung der Infusionsrate um 50 % oder ein vorübergehendes Absetzen der Infusion. Im Unterschied zu anderen Fentanylanaloga verursachte Remifentanil selbst nach längerer Anwendung keine rezidivierende Atemdepression. Bei Vorliegen von Störfaktoren (z. B. unbeabsichtigte Verabreichung von Bolusdosen [siehe Abschnitt „Unbeabsichtigte Verabreichung“ weiter unten] und gleichzeitige Verabreichung länger wirksamer Opioide) wurde jedoch Atemdepression berichtet, die bis zu 50 Minuten nach Absetzen der Infusion auftrat.

Da viele Faktoren die postoperative Erholung beeinflussen können, ist es wichtig sicherzustellen, dass der Patient bei vollem Bewusstsein ist und ausreichend spontan atmet, ehe er den Aufwachraum verlässt.

#### Kardiovaskuläre Wirkungen

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

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

#### Unbeabsichtigte Verabreichung

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

#### Arzneimittelmissbrauch

Wie andere Opioide kann Remifentanil zu Abhängigkeit führen.

Die Anwendung von Remifentanil HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Remifentanil HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Wie andere Opioide verringert Remifentanil bei der manuell gesteuerten Infusion oder TCI die für die Anästhesie erforderlichen Dosen von Inhalations- und i.v.-Anästhetika sowie von Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.2). Werden die Dosen von gleichzeitig verabreichten zentraldämpfenden Arzneimitteln nicht reduziert, kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Inzidenz der mit diesen Arzneimitteln verbundenen Nebenwirkungen kommen.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor. Während der Schwangerschaft sollte Remifentanil HEXAL nur dann verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remifentanil in die Muttermilch übergeht. Da Fentanylanaloga jedoch in die Muttermilch übergehen und nach Gabe von Remifentanil an Ratten in deren Milch Remifentanil-Abbauprodukte gefunden wurden, sind stillende Frauen anzuweisen, das Stillen nach Verabreichung von Remifentanil für 24 Stunden zu unterbrechen.

##### Wehen und Geburt

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Remifentanil bei den Wehen oder beim Kaiserschnitt zu





empfehlen. Es ist bekannt, dass Remifentanil die Plazentaschranke passiert und Fentanylanaloga eine Atemdepression beim Kind hervorrufen können.

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang mit Remifentanil sind direkte Ausweitungen seiner  $\mu$ -opioid-agonistischen Wirkungen.

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)

Im Folgenden sind die Häufigkeiten für jede Systemorganklasse aufgelistet:

##### Erkrankungen des Immunsystems

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

##### Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Abhängigkeit

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Rigidität der Skelettmuskulatur

Selten: Sedierung (während der Aufwachphase nach einer Allgemeinanästhesie)

Nicht bekannt: Konvulsionen

##### Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Selten: Asystolie/Herzstillstand mit vorausgegangener Bradykardie bei Patienten, die mit Remifentanil in Kombination mit anderen Anästhetika behandelt wurden

Nicht bekannt: AV-Block

##### Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: postoperativ auftretende Hypertonie

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: akute Atemdepression, Apnoe

Gelegentlich: Hypoxie

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Obstipation

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: postoperatives Frösteln

Gelegentlich: postoperative Schmerzen

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung

##### Absetzen der Behandlung

Symptome, die nach Absetzen von Remifentanil auftreten, wie Tachykardie, Bluthochdruck und Unruhe, wurden nach plötzlicher Beendigung selten berichtet, besonders nach längerer Applikation von mehr als 3 Tagen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Wie bei allen stark wirkenden Opioidanalgetika äußert sich eine Überdosierung in einer Verstärkung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanil. Aufgrund der sehr kurzen Wirkungsdauer von Remifentanil HEXAL ist das Potenzial für schädigende Wirkungen infolge einer Überdosis auf den unmittelbaren Zeitraum nach der Verabreichung des Arzneimittels beschränkt. Das Ansprechen auf das Absetzen des Arzneimittels ist rasch, und die Rückkehr zu den Ausgangswerten erfolgt innerhalb von 10 Minuten.

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Opioidanästhetika

ATC-Code: N01A H06

Remifentanil ist ein selektiver  $\mu$ -Opioidagonist mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Die  $\mu$ -Opioidaktivität von Remifentanil wird durch Narkotikaantagonisten wie Naloxon antagonisiert.

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

#### Neugeborene und Säuglinge (jünger als 1 Jahr)

In einer randomisierten (Remifentanil:Halothan im Verhältnis 2:1), offenen, multizentrischen Parallelgruppen-Studie mit 60 Neugeborenen und Säuglingen jünger als 8 Wochen (mittleres Alter 5,5 Wochen) mit einem ASA Status von I-II, welche einer Pyloromyotomie unterzogen wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil (als Dauerinfusion mit initial 0,4  $\mu\text{g/kg/min}$  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 ( $\text{N}_2\text{O}$ ) plus 30% Sauerstoff aufrechterhalten. Die Erholungszeiten der Remifentanilgruppe waren denen der Halothangruppe überlegen (nicht signifikant).



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

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

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Verabreichung der empfohlenen Dosen von Remifentanil beträgt die effektive biologische Halbwertszeit 3 bis 10 Minuten.  
 Die mittlere Clearance von Remifentanil beträgt bei jungen gesunden Erwachsenen 40 ml/kg/min, das zentrale Verteilungsvolumen 100 ml/kg und das Steady-state-Verteilungsvolumen 350 ml/kg.

Die Blutspiegel von Remifentanil verlaufen innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs proportional zur verabreichten Dosis. Mit jeder Erhöhung der i.v.-Infusionsrate um 0,1 µg/kg/min steigt der Blutspiegel von Remifentanil um 2,5 ng/ml an. Remifentanil wird zu etwa 70 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Remifentanil ist ein Esterase-metabolisiertes Opioid, das durch unspezifische Blut- und Gewebeeresterasen metabolisiert wird. Beim Abbau von Remifentanil ent-

steht ein Carbonsäure-Metabolit (Aktivität von 1/4.600 verglichen mit Remifentanil). Untersuchungen am Menschen zeigen, dass die gesamte pharmakologische Wirkung auf die Muttersubstanz zurückzuführen ist. Die Wirkung dieses Metaboliten hat daher keinerlei klinische Relevanz. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden etwa 95 % von Remifentanil in Form des Carbonsäure-Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Remifentanil ist kein Substrat für die Plasmacholinesterase.

Übergang in Plazenta und Muttermilch

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

Anästhesie in der Herzchirurgie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Nierenfunktionsstörung selbst nach

Verabreichung für bis zu 3 Tage auf der Intensivstation nicht signifikant verändert.

Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Bei Intensivpatienten mit mittelschwerer/schwerer Nierenfunktionsstörung ist zu erwarten, dass die Konzentration des Carbonsäure-Metaboliten ungefähr das 100fache der Remifentanil-Konzentration im Steady state erreicht. Klinische Daten zeigen, dass eine Kumulation des Metaboliten selbst nach der Verabreichung von Remifentanil-Infusionen für bis zu 3 Tage bei diesen Patienten nicht zu klinisch relevanten µ-Opioidwirkungen führt.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Remifentanil durch eine Nierenersatztherapie eliminiert wird. Der Carbonsäure-Metabolit wird während einer Hämodialyse zu 25-35 % eliminiert.

Bei Patienten mit Anurie ist die Halbwertszeit des Carbonsäure-Metaboliten auf 30 Stunden verlängert.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder

Die Mittelwerte für Clearance und Steady-



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

#### Ältere Patienten

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Bei nicht beatmeten Mäusen, Ratten und Hunden wurden nach einzelnen, hohen intravenösen Bolusdosen von Remifentanil die erwarteten Anzeichen einer  $\mu$ -Opioid-intoxikation beobachtet. In den entsprechenden Studien überlebte die empfindlichste Spezies, die männliche Ratte, eine Dosis von 5 mg/kg. Hypoxiebedingte intrakranielle Blutungen bei Hunden bildeten sich innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Applikation von Remifentanil zurück.

#### Chronische Toxizität

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

wahrscheinlichste Ursache für potenziell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beim Menschen sind.

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

#### Studien zur Reproduktionstoxizität

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

Bei täglicher Verabreichung einer intravenösen Injektion von 0,5 mg/kg Remifentanil für mindestens 70 Tage oder dem etwa 250fachen der maximalen für den Menschen empfohlenen Bolusdosis von 2  $\mu$ g/kg wurde bei männlichen Ratten eine verminderte Fertilität beobachtet. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde bei Verabreichung von Dosen bis zu 1 mg/kg für mindestens 15 Tage vor der Paarung nicht beeinflusst. Teratogene Wirkungen wurden unter Remifentanil in Dosen von bis zu 5 mg/kg bei Ratten und 0,8 mg/kg bei Kaninchen nicht beobachtet. Die Verabreichung von Remifentanil in Dosen von bis zu 5 mg/kg i.v. an Ratten in der späten Schwangerschaft und der Laktationsperiode hatte keine signifikante Auswirkung auf Überlebensrate, Entwicklung oder Fortpflanzungsvermögen der F1-Generation.

#### Genotoxizität

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

#### Kanzerogenität

Mit Remifentanil wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin  
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

Remifentanil HEXAL sollte nur den empfohlenen Infusionslösungen beigemischt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Es sollte weder Ringer-Laktat-Injektionslösung noch Ringer-Laktat- und 5%iger (50 mg/ml) Glukose-Injektionslösung beigemischt werden.

Remifentanil HEXAL sollte nicht mit Propofol in der selben intravenösen Lösung gemischt werden.

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

##### In der Originalverpackung

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung  
*Remifentanil HEXAL 1 mg*: 18 Monate  
*Remifentanil HEXAL 2 mg*: 24 Monate  
*Remifentanil HEXAL 5 mg*: 24 Monate

##### Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete Konzentrat unverzüglich verwendet werden. Wird es nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise sollte das Konzentrat nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn die Zubereitung des Konzentrats erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

##### Verdünnte Lösung

Alle Mischungen von Remifentanil HEXAL mit Infusionslösungen sollten sofort verwendet werden. Lösungen, die nicht sofort verwendet werden, sollten entsorgt werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstech-



flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für die Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit einem Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit Polypropylenverschluss.

Packungsgrößen:

*Remifentanil HEXAL 1 mg*

5 x 4 ml Durchstechflaschen mit Pulver

*Remifentanil HEXAL 2 mg*

5 x 4 ml Durchstechflaschen mit Pulver

*Remifentanil HEXAL 5 mg*

5 x 13 ml Durchstechflaschen mit Pulver

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Remifentanil HEXAL sollte für die intravenöse Anwendung zubereitet werden, indem 1, 2 oder 5 ml eines geeigneten Lösungsmittels hinzugegeben werden, so dass eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml Remifentanil entsteht. Die rekonstituierte Lösung ist klar, farblos und nahezu frei von sichtbaren Partikeln.

Nach der Rekonstitution soll - soweit das Behältnis es erlaubt - die Lösung optisch überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine klare, farblose Lösung vorliegt, sowie dass das Behältnis nicht beschädigt ist. Jegliche Lösung, die derartige Mängel zeigt, muss entsorgt werden. Die fertige Lösung ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Remifentanil HEXAL soll als manuell kontrollierte Infusion nicht ohne weitere Verdünnung auf Konzentrationen von 20 bis 250 µg/ml verabreicht werden (wobei 50 µg/ml die empfohlene Verdünnung für Erwachsene und 20-25 µg/ml die empfohlene Verdünnung für Kinder ab 1 Jahr darstellt).

Remifentanil HEXAL soll mit Target Controlled Infusion (TCI) nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden (die empfohlene Verdünnung für TCI beträgt 20 bis 50 µg/ml).

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

Für die Verdünnung sollte eine der nachfolgenden intravenösen Lösungen verwendet werden:

- sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke
- 5 %ige (50 mg/ml) Glukose-Injektionslösung
- 5 %ige (50 mg/ml) Glukose-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

Nach der Verdünnung soll die Lösung optisch überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine klare, farblose, nahezu schwebstofffreie Lösung vorliegt, sowie dass das Behältnis nicht beschädigt ist. Jegliche Lösung, die derartige Mängel zeigt, muss entsorgt werden.

Remifentanil HEXAL hat sich bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter als kompatibel mit den folgenden intravenösen Lösungen erwiesen:

- Ringer-Laktat-Injektionslösung
- Ringer-Laktat-Injektionslösung und 5 %ige (50 mg/ml) Glukose-Injektionslösung

Remifentanil HEXAL hat sich bei Verabreichung in einen laufenden i.v.-Katheter als kompatibel mit Propofol erwiesen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

79822.00.00  
79823.00.00  
79824.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

04. Februar 2011/12. März 2015

#### 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig  
Betäubungsmittel