Remifentanil Noridem 1 mg-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Remifentanil Noridem Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung ist in Durchstechflaschen aus Glas mit je 1 mg, 2 mg oder 5 mg Remifentanil Base (als Remifentanilhydrochlorid) erhältlich.
Nach der vorschriftsmäßigen Rekonstitution sind die Lösungen von Remifentanil Noridem klar und farblos und enthalten 1 mg/ml Remifentanil Base als Remifentanilhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Steriles, endotoxinfreies, konservierungsmittelfreies, weißes bis weißgraues, lyophilisiertes Pulver, das vor der Verwendung rekonstituiert werden muss.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Remifentanil ist für die Anwendung als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie indiziert.
Remifentanil ist zur Analgesie von mechanisch beatmeten, intensivmedizinisch behandelten Patienten im Alter von mind. 18 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Remifentanil darf nur in einer Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika und in der Erkennung und Behandlung der möglichen Nebenwirkungen potenter Opioide – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – geschult sind. Diese Schulung muss das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie die assistierte Beatmung einschließen.
Remifentanil muss bei einer kontinuierlichen Infusion mit einem kalibrierten Infusionssystem in eine schnell fließende intravenöse Infusion oder über einen separaten intravenösen Infusionsschlauch verabreicht werden. Der Infusionsschlauch sollte direkt oder dicht an der Venenkanüle angeschlossen und vorgefüllt sein, um ein potentielles Totraumvolumen zu minimieren (siehe Abschnitt 6.6. für weitere Informationen, wie unter anderem Tabellen mit Beispielen für Infusionsgeschwindigkeiten nach dem Körpergewicht, die als Hilfe für die Anpassung der Dosierung von Remifentanil nach dem Anästhesiebedarf des Patienten dienen sollen).
Remifentanil kann auch als Zielwert-kontrollierte Infusion (Target Controlled Infusion, TCI) über eine zugelassene Infusionssystem, die mit dem pharmakokinetischen Modell nach Minto mit Kovariablen für Alter und Magermasse (Lean Body Mass, LBM) arbeitet, verabreicht werden.
Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass es nicht zu einer Obstruktion oder Abtrennung des Infusionsschlauchs kommt. Nach der Anwendung muss der Infusionsschlauch ausreichend durchgespült werden, um Restmengen Remifentanil zu entfernen (siehe Abschnitt 4.4)
Remifentanil ist ausschließlich zur intravenösen Verabreichung bestimmt und darf nicht als epidurale oder intrathekale Injektion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Verdünnung

Remifentanil kann nach Rekonstitution weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.4 und 6.6 zu Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Produkts und empfohlenen Verdünnungsmitteln).
Remifentanil sollte bei manuell kontrollierten Infusionen erst nach einer weiteren Verdünnung auf eine Konzentration von 20 bis 250 Mikrogramm/ml (wobei 50 Mikrogramm/ml die empfohlene Verdünnung für Erwachsene und 20 bis 25 Mikrogramm/ml die empfohlene Verdünnung für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr darstellt) verabreicht werden.
Für TCI beträgt die empfohlene Verdünnung von Remifentanil 20 bis 50 Mikrogramm/ml. (Siehe für weitere Informationen auch Abschnitt 6.6 Hinweise zur Anwendung/Handhabung, unter anderem Tabellen, die als Hilfe für die Anpassung der Dosierung von Remifentanil nach dem Anästhesiebedarf des Patienten dienen sollen).

4.2.1. Allgemeinanästhesie

Die Verabreichung von Remifentanil muss abhängig vom Ansprechen des Patienten individuell erfolgen. Spezifische Dosierungsrichtlinien für Patienten, die sich einer Herzchirurgie unterziehen, sind in Abschnitt 4.2.2 weiter unten zu finden.

4.2.1.1. Erwachsene

Verabreichung als manuell kontrollierte Infusion (MCI)

Die folgende Tabelle fasst den Dosisbereich und die Infusionsgeschwindigkeit bei Beginn der Infusion zusammen:

Dosierungsrichtlinien für Erwachsene

Anwendungsbereich	***Bolusinjektion*** (Mikrogramm/kg)	kontinuierliche Infusion (Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangsgeschwindigkeit	Bereich der Dosierungsgeschwindigkeit
Narkoseeinleitung	1 (über mindestens 30 Sekunden verabreicht)	0,5 bis 1	–
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten			
• Distickstoffoxid (Lachgas) (66%)	0,5 bis 1	0,4	0,1 bis 2
• Isofluran (Anfangsdosis 0,5 MAC)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2
• Propofol (Anfangsdosis 100 Mikrogramm/kg/min)	0,5 bis 1	0,25	0,05 bis 2

Remifentanil sollte als Bolusinjektion im Rahmen der Narkoseeinleitung über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.
In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanil zu vermeiden (siehe Begleitmedikation unten).
Narkoseeinleitung: Zur Narkoseeinleitung sollte Remifentanil mit der Standarddosis eines Hypnotikums wie Propofol, Thiopental oder Isofluran angewendet werden. Die Verabreichung von Remifentanil im Anschluss an ein Hypnotikum verringert die Inzidenz von Muskelrigidität. Remifentanil kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 bis 1 Mikrogramm/kg/min mit oder ohne initiale Bolusinjektion von 1 Mikrogramm/kg (langsam über mindestens 30 Sekunden) verabreicht werden. Wenn die endotracheale Intubation später als 8 bis 10 Minuten nach Beginn der Remifentanil-Infusion erfolgen soll, ist keine Bolusinjektion erforderlich.
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten: Nach der endotrachealen Intubation soll die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil entsprechend dem in der Tabelle oben angeführten Narkoseverfahren reduziert werden. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer von Remifentanil kann die Infusionsgeschwindigkeit während der Narkose alle 2 bis 5 Minuten um 25% bis 100% Prozent nach oben bzw. um 25% bis 50% nach unten angepasst werden, um den gewünschten Ansprechgrad an den µ-Opioid-Rezeptoren zu erzielen. Als Gegenmaßnahme bei zu flacher Narkose kann alle 2 bis 5 Minuten eine zusätzliche langsame Bolusinjektion erfolgen.
Narkose bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesicherten Atemwegen (z. B. Anästhesie mittels Larynxmaske): Bei spontan atmenden anästhesierten Patienten mit gesicherten Atemwegen ist eine Atemdepression wahrscheinlich. Besondere Vorsicht ist erforderlich, um die Dosis den Erfordernissen des Patienten anzupassen. Unter Umständen kann auch eine Beatmung des Patienten erforderlich sein. Die empfohlene anfängliche Infusionsgeschwindigkeit für die ergänzende Analgesie bei spontan atmenden anästhetisierten Patienten beträgt 0,04 Mikrogramm/kg/min mit einer Dosistitration bis zur Wirkung. Es wurden Infusionsgeschwindigkeiten im Bereich von 0,025 bis 0,1 Mikrogramm/kg/min untersucht. Bei spontan atmenden anästhetisierten Patienten werden Bolusinjektionen nicht empfohlen.
Remifentanil sollte bei Eingriffen, bei denen Patienten bei Bewusstsein bleiben oder bei denen während des Eingriffs keinerlei Unterstützung der Atemwege erfolgt, nicht als Analgetikum verwendet werden.
Begleitmedikation: Remifentanil verringert die für die Anästhesie benötigten Mengen oder Dosen von Inhalationsanästhetika, Hypnotika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Remifentanil konnten die Dosen der folgenden im Rahmen der Anästhesie verabreichten Substanzen um bis zu 75% reduziert werden: Isofluran, Thiopental, Propofol und Temazepam.
Richtlinien für das Absetzen/Fortführen im unmittelbaren postoperativen Zeitraum: Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, und bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanil andere Analgetika verabreicht werden. Bei den länger wirksamen Analgetika ist ein ausreichend langer Zeitraum einzuplanen, bis diese ihre maximale Wirkung erreichen. Die Wahl des Analgetikums sollte dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der postoperativen Versorgung angepasst werden.
Es muss darauf geachtet werden, eine versehentliche Gabe von Remifentanil zu vermeiden, das in intravenösen Infusionsschläuchen und Kanülen zurückgeblieben ist (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Wenn ein länger wirksames Analgetikum vor dem Ende einer Operation noch nicht die entsprechende Wirkung erzielt hat, kann Remifentanil im unmittelbaren postoperativen Zeitraum zur Aufrechterhaltung der Analgesie weiter verabreicht werden, bis das länger wirksame Analgetikum seine maximale Wirkung erreicht hat.
Weitere Informationen zur Verabreichung von Analgesie und Sedierung bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten enthält Abschnitt 4.2.3 unten.
Bei spontan atmenden Patienten sollte die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil auf 0,1 Mikrogramm/kg/min reduziert werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann alle 5 Minuten in Stufen von nicht mehr als 0,025 Mikrogramm/kg/min erhöht oder verringert werden, um das Ausmaß der Analgesie gegen den Grad der Atemdepression auszubalancieren. Remifentanil sollte nur in einer Einrichtung verabreicht werden, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und unter strenger Kontrolle von Personen, die speziell in der Erkennung und Behandlung der Wirkungen potenter Opioide auf die Atmung geschult sind.
Bei spontan atmenden Patienten werden Bolusinjektionen zur Analgesie in der postoperativen Periode nicht empfohlen.

Verabreichung als Zielwert-kontrollierte Infusion (TCI)

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten: Eine Remifentanil-TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten, erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle in Dosierungsrichtlinien für Erwachsene unter 4.2.1.1). Üblicherweise lässt sich zusammen mit diesen Substanzen mit Remifentanil-Ziel-Blutkonzentrationen von 3 bis 8 Nanogramm/ml eine für die Einleitung der Narkose und Operation ausreichende Analgesie erzielen. Remifentanil sollte dem individuellen Patientenbedarf angepasst werden. Für besonders schmerzhafte operative Eingriffe können Ziel-Blutkonzentrationen von bis zu 15 Nanogramm/ml

erforderlich sein.
In den oben empfohlenen Dosen reduziert Remifentanil signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Anästhesie erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanil zu verhindern (siehe Tabelle und Abschnitt Begleitmedikamente unter 4.2.1.1).
Für Informationen über Remifentanil-Blutkonzentrationen bei manuell kontrollierter Infusion siehe Tabelle 6.
Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Remifentanil als TCI bei Narkosen mit Spontanatmung nicht empfohlen.
Richtlinien für das Absetzen/Fortführen im unmittelbaren postoperativen Zeitraum: Am Ende der Operation, wenn die TCI-Infusion angehalten oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei berechneten Remifentanil-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 Nanogramm/ml wieder ein. Wie bei der manuell gesteuerten Infusion sollte die postoperative Schmerzbehandlung vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt werden (siehe Richtlinien für das Absetzen/Fortführen im postoperativen Zeitraum unter manuell kontrollierte Infusion in Abschnitt 4.2.1.1).
Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Remifentanil als TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.
4.2.1.2 Pädiatrische Patienten (1 bis 12 Jahre)
Die Anwendung von Remifentanil zusammen mit einem intravenösen Anästhetikum für die Narkoseeinleitung wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.
Die Anwendung einer Remifentanil-TCI im Rahmen der Narkoseeinleitung wird bei pädiatrische Patienten nicht empfohlen, da für diese Patientenpopulation keine Erfahrungen vorliegen.
Als Bolusinjektion sollte Remifentanil im Rahmen der Narkoseeinleitung über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden. Wird keine gleichzeitige Bolusinjektion gegeben, sollte die Operation frühestens 5 Minuten nach dem Start der Remifentanil-Infusion beginnen. Bei alleiniger Verabreichung von Lachgas (70%) und Remifentanil sollte die Infusionsgeschwindigkeit zur Aufrechterhaltung der Narkose zwischen 0,4 und 3 Mikrogramm/kg/min liegen. Daten, die bei der Anwendung bei Erwachsenen gewonnen wurden, lassen vermuten, dass 0,4 Mikrogramm/kg/min eine geeignete Anfangsdosis ist, auch wenn hierzu keine spezifischen Studien vorliegen. Pädiatrische Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und die zu verabreichende Dosis sollte dem für die Operation geeigneten Analgesiegrad angepasst werden.
Narkoseeinleitung: Die Anwendung von Remifentanil für die Narkoseeinleitung wird bei pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientenpopulation keine Erfahrungen vorliegen.
Aufrechterhaltung der Narkose: Für die Aufrechterhaltung der Narkose werden die folgenden Remifentanil-Dosen empfohlen:
Dosierungsrichtlinien bei pädiatrischenPatienten (1 bis 12 Jahre)

***Anästhetische Begleitmedikation**	***Bolusinjektion*** (Mikrogramm/kg)	***Kontinuierliche Infusion*** (Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangsgeschwindigkeit	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

* Verabreichung mit Lachgas/Sauerstoff im Verhältnis 2:1
Begleitmedikation: In den oben empfohlenen Dosierungen verringert Remifentanil signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran, Halothan und Sevofluran wie oben empfohlen angewendet werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) zu vermeiden. Für Dosierungsempfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Remifentanil mit anderen Hypnotika, als denen, die in der Tabelle angegeben sind, liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.2.1.1 Erwachsene - Begleitmedikation).
Richtlinien für die Versorgung der Patienten im unmittelbaren postoperativen Zeitraum/Beginn einer alternativen Analgesie vor Absetzen von Remifentanil: Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Restwirkung mehr vorhanden. Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten vor dem Absetzen von Remifentanil Analgetika erhalten. Es muss ausreichend Zeit eingeplant werden, damit länger wirksame Analgetika ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Die Auswahl des/der Arzneimittel(s), die Dosierung und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten bereits im Voraus geplant und dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der erwarteten postoperativen Versorgung individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
4.2.1.3 Neugeborene und Säuglinge (bis 1 Jahr)
Es gibt nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien für die Anwendung von Remifentanil bei Neugeborenen und Kleinkindern (im Alter bis 1 Jahr; siehe Abschnitt 5.1). Das pharmakokinetische Profil von Remifentanil bei Neugeborenen und Säuglingen (bis 1 Jahr) ist – nach Korrektur für Unterschiede im Körpergewicht – mit dem von Erwachsenen vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings wird die Anwendung von Remifentanil in dieser Altersgruppe nicht empfohlen, da keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.
Anwendung für die totale intravenöse Anästhesie (TIVA): Es gibt begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien für die Anwendung von Remifentanil für TIVA bei Säuglingen (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt jedoch nicht genügend klinische Daten für Dosierungsempfehlungen.
4.2.2 Narkose bei der Herzchirurgie
Verabreichung als manuell kontrollierte Infusion (MCI)
Dosierungsrichtlinien für die Anwendung in der Herzchirurgie

Anwendungsbereich	***Bolusinjektion*** (Mikrogramm/kg)	***Kontinuierliche Infusion*** (Mikrogramm/kg/min)	
		Anfangsgeschwindigkeit	Bereich
Narkoseeinleitung	Nicht empfohlen	1	–
Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten Patienten			
• Isofluran (Anfangsdosis 0,4 MAC)	0,5 bis 1	1	0,003 bis 4
• Propofol (Anfangsdosis 50 Mikrogramm/ kg/min)	0,5 bis 1	1	0,01 bis 4,3
Fortführen der postoperativen Analgesie vor der Extubation	Nicht empfohlen	1	0 bis 1

Einleitungsphase der Narkose: Nach Erreichen der Bewusstlosigkeit mit Hilfe eines Hypnotikums sollte Remifentanil mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 1 Mikrogramm/kg/min verabreicht werden. In der Herzchirurgie werden Remifentanil-Bolusinjektionen im Rahmen der Narkoseeinleitung nicht empfohlen. Die endotracheale Intubation sollte frühestens 5 Minuten nach Beginn der Infusion durchgeführt werden.
Erhaltungsphase der Narkose: Nach der endotrachealen Intubation kann die Infusionsgeschwindigkeit, je nach den Bedürfnissen des Patienten, während der Narkose alle 2 bis 5 Minuten um 25% bis 100% Prozent nach oben bzw. um 25% bis 50% nach unten angepasst werden. Zusätzliche langsame Bolusinjektionen, die über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden, können auch alle 2 bis 5 Minuten, je nach Bedarf, gegeben werden. Bei Hochrisiko-Herzpatienten, wie z. B. Patienten, die sich einer Operation der Herzklappen unterziehen oder Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion, sollten nur Bolusinjektionen mit einer maximalen Dosierung von 0,5 Mikrogramm/kg verabreicht werden. Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch für kardiopulmonale Bypass-Operationen in Hypothermie (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - Narkose bei der Herzchirurgie).
Begleitmedikation: In den oben empfohlenen Dosierungen verringert Remifentanil signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol in den oben angegebenen Dosierungen angewendet werden, um eine zu tiefe Narkose zu verhindern. Für Dosierungsempfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Remifentanil mit anderen Hypnotika als denen, die in der Tabelle angegeben sind, liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.2.1.1 Erwachsene - Begleitmedikation).
Richtlinien für die postoperative Versorgung der Patienten
Postoperatives Fortsetzen von Remifentanil als Analgesie vor der Extubation: Es wird empfohlen, während der Verlegung von Patienten in den Aufwachraum die am Ende der Operation verwendete Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil beizubehalten Nach Eintreffen im Aufwachraum sollten das Ausmaß der Analgesie und der Sedierung des Patienten sorgfältig überwacht werden und die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst werden (für weitere Informationen zur Behandlung von intensivmedizinisch behandelten Patienten siehe Abschnitt 4.2.3).
Beginn einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil: Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Vor dem Absetzen von Remifentanil müssen die Patienten ausreichend früh alternative Analgetika und Sedativa erhalten, so dass diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Entsprechend wird empfohlen, die Wahl des/der Arzneimittel(s), die Dosierung und den Zeitpunkt der Verabreichung bereits vor der Entwöhnung des Patienten vom Beatmungsgerät zu planen.
Richtlinien für das Absetzen von Remifentanil: Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil wurde bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, unmittelbar nach dem Absetzen von Remifentanil über Hypertonie, Schüttelfrost und Schmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Um das Risiko dieser Nebenwirkungen zu minimieren, muss (wie oben beschrieben) vor dem Absetzen der Remifentanil-Infusion eine ausreichende alternative Analgesie begonnen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte in Abständen von mindestens 10 Minuten um 25% reduziert werden, bis die Infusion beendet wird. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Remifentanil-Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöht werden und es sollte nur noch ausschleichend dosiert und nach Bedarf zusätzlich mit alternativen Analgetika behandelt werden. Hämodynamische Veränderungen wie Hypertonie und Tachykardie sollten adäquat mit anderen Arzneimitteln behandelt werden.
Wenn im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten postoperativen Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.
Verabreichung als Zielwert-kontrollierte Infusion (TCI)
Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose: Eine Remifentanil-TCI sollte während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei beatmeten, erwachsenen Patienten zusammen mit einem intravenösen oder inhalativen Hypnotikum eingesetzt werden (siehe Tabelle in Dosierungsrichtlinien für die

Herzchirurgie unter 4.2.2). Zusammen mit diesen Substanzen wird üblicherweise mit Remifentanil-Ziel-Blutkonzentrationen, die dem oberen Bereich der für allgemeine Operationen empfohlenen Ziel-Blutkonzentrationen entsprechen, eine ausreichende Analgesie zur Anwendung in der Herzchirurgie erreicht. Bei der Titration von Remifentanil nach dem individuellen Bedarf des Patienten wurden in klinischen Studien Blutkonzentrationen von bis zu 20 Nanogramm/ml eingesetzt. In den oben empfohlenen Dosierungen verringert Remifentanil signifikant die Menge der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderlichen Hypnotika. Daher sollten Isofluran und Propofol wie oben empfohlen gegeben werden, um eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen (Hypotonie und Bradykardie) von Remifentanil zu verhindern (sie Tabelle und Abschnitt Begleitmedikation unter 4.2.2).
Für Informationen über Remifentanil-Blutkonzentrationen bei manuell kontrollierter Infusion siehe Tabelle 6.
Richtlinien für das Absetzen/Fortführen im unmittelbaren postoperativen Zeitraum: Am Ende der Operation, wenn die TCI-Infusion angehalten oder die Zielkonzentration verringert wird, stellt sich die Spontanatmung wahrscheinlich bei berechneten Remifentanil-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 2 Nanogramm/ml wieder ein. Wie bei der manuell kontrollierten Infusion sollte die postoperative Schmerzbehandlung vor dem Ende der Operation durch länger wirksame Analgetika sichergestellt werden (siehe Richtlinien für das Absetzen/Fortführen bei der manuell gesteuerten Infusion in Abschnitt 4.2.2).
Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung von Remifentanil als TCI für die postoperative Analgesie nicht empfohlen.

4.2.3 Anwendung in der Intensivmedizin

Remifentanil kann zur Analgesie bei mechanisch beatmeten, intensivmedizinisch behandelten Patienten angewendet werden. Falls erforderlich, sollten zusätzlich sedierende Arzneimittel verabreicht werden.
Remifentanil wurde in gut kontrollierten klinischen Studien bei intensivmedizinisch behandelten Patienten über eine Dauer von bis zu drei Tagen untersucht. Da die Patienten nicht länger als drei Tage untersucht wurden, konnten Sicherheit und Wirksamkeit einer längeren Behandlung nicht nachgewiesen werden. Daher wird die Anwendung über eine Dauer von mehr als drei Tagen nicht empfohlen.
Aufgrund fehlender Erfahrung wird die Anwendung von Remifentanil als TCI bei intensivmedizinisch behandelten Patienten nicht empfohlen.
Bei Erwachsenen wird empfohlen, Remifentanil mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,1 Mikrogramm/ kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) bis 0,15 Mikrogramm/kg/min (9 Mikrogramm/kg/h) zu verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte in Schritten von 0,025 Mikrogramm/kg/ min (1,5 Mikrogramm/kg/h) so angepasst werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung und Analgesie erreicht wird. Die Dosisanpassungen sollten in einem Abstand von mindestens 5 Minuten erfolgen. Der Grad der Sedierung und Analgesie sollte sorgfältig überwacht und regelmäßig bestimmt und die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil entsprechend angepasst werden. Wenn eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,2 Mikrogramm/kg/min (12 Mikrogramm/ kg/h) erreicht ist und die gewünschte Sedierung nicht erzielt wurde, wird empfohlen, mit der Gabe eines geeigneten Sedativums zu beginnen (siehe unten). Die Dosierung des Sedativums sollte so eingestellt werden, dass der gewünschte Grad der Sedierung erreicht wird. Die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil kann in Schritten von 0,025 Mikrogramm/kg/min (1,5 Mikrogramm/kg/h) weiter erhöht werden, wenn eine Verstärkung der analgetischen Wirkung erforderlich ist.
Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die anfänglichen Infusionsgeschwindigkeiten und die typischen Dosisbereiche zur Erlangung der Analgesie und Sedierung bei individuellen Patienten:

Dosierungsrichtlinien für die Anwendung von Remifentanil in der Intensivmedizin

Kontinuierliche Infusion Mikrogramm/kg/min (Mikrogramm/kg/h)	
Anfangsgeschwindigkeit	Dosisbereich
0,1 (6) bis 0,15 (9)	0,006 (0,36) bis 0,74 (44,4)

Remifentanil-Bolusinjektionen werden in der Intensivmedizin nicht empfohlen.
Durch die Anwendung von Remifentanil verringert sich die erforderliche Dosis gleichzeitig verabreichter Sedativa. Typische Anfangsdosierungen von Sedativa, soweit diese benötigt werden, sind nachfolgend aufgeführt:

Empfohlene Anfangsdosierungen von Sedativa, wenn diese benötigt werden

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

Um eine separate Dosiseinstellung des jeweiligen Arzneimittels zu ermöglichen, sollten Sedativa nicht als Beimischung verabreicht werden
Verstärkung der Analgesie bei beatmeten Patienten, bei denen schmerzhafte Eingriffe durchgeführt werden: Bei beatmeten Patienten, die stimulierende und/oder schmerzhafte Behandlungen durchlaufen, wie zum Beispiel endotracheales Absaugen, Wundversorgung und Physiotherapie, kann zur Gewährleistung der Analgesie eine Erhöhung der bestehenden Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil erforderlich sein. Es wird empfohlen, Remifentanil für mindestens 5 Minuten vor dem Beginn der stimulierenden Maßnahme in einer Infusionsgeschwindigkeit von mindestens 0,1 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/kg/h) zu verabreichen. Weitere Dosisanpassungen können in Erwartung von oder als Reaktion auf einen erhöhten analgetischen Bedarf alle 2 bis 5 Minuten in Schritten von 25% - 50% erfolgen. Als zusätzliche Analgesie während stimulierender Maßnahmen wurde eine durchschnittliche Infusionsgeschwindigkeit von 0,25 Mikrogramm/kg/min (15 Mikrogramm/kg/h), maximal 0,75 Mikrogramm/kg/min (45 Mikrogramm/kg/h), verabreicht.
Beginn einer alternativen Analgesie vor dem Absetzen von Remifentanil: Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist unabhängig von der Dauer der Infusion innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Nach der Verabreichung von Remifentanil sollte die Möglichkeit der Toleranzentwicklung und Hyperalgesie bedacht werden. Daher müssen die Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil alternative Analgetika und Sedativa erhalten, um der Gefahr der Hyperalgesie und damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen vorzubeugen. Diese Arzneimittel müssen ausreichend früh gegeben werden, so dass diese Arzneimittel ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Alternative Möglichkeiten der Analgesie sind lang wirksame orale, intravenöse oder lokale Analgetika, die vom Pflegepersonal oder vom Patienten selbst kontrolliert werden. Diese Techniken sollten immer den individuellen Bedürfnissen des Patienten entsprechend ausgewählt werden, wenn die Infusion von Remifentanil reduziert wird. Es wird empfohlen, dass die Wahl des Mittels/der Mittel, der Dosis und des Zeitpunkts der Verabreichung vor dem Absetzen von Remifentanil geplant werden.
Die längerfristige Verabreichung von μ-Opioidagonisten kann eine Toleranzentwicklung induzieren.
Richtlinien für die Extubation und das Absetzen von Remifentanil: Um ein sanftes Aufwachen aus der auf Remifentanil basierenden Behandlung sicherzustellen, wird empfohlen, die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde vor der Extubation schrittweise auf 0,1 Mikrogramm/kg/min (6 Mikrogramm/ kg/h) herabzutitrieren.
Nach der Extubation sollte die Infusionsgeschwindigkeit in Abständen von mindestens 10 Minuten um jeweils 25% reduziert werden, bis die Infusion beendet wird. Während der Entwöhnung vom Beatmungsgerät sollte die Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil nicht erhöht werden, sondern nur noch ausschleichend dosiert und nach Bedarf zusätzlich mit alternativen Analgetika behandelt werden.
Nach dem Absetzen von Remifentanil sollte die intravenöse Verweilkanüle durchgespült oder entfernt werden, um eine spätere, unbeabsichtigte Verabreichung zu vermeiden.
Wenn im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt werden, muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der adäquaten Analgesie muss immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.

4.2.3.1 Intensivmedizinisch behandelte pädiatrische Patienten

Die Anwendung von Remifentanil bei intensivmedizinisch behandelten Patienten unter 18 Jahren kann nicht empfohlen werden, da für diese Patientenpopulation keine Daten vorliegen.

4.2.3.2 Intensivmedizinisch behandelte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

4.2.4 Besondere Patientengruppen

4.2.4.1. Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Allgemeinanästhesie: Da bei Patienten über 65 Jahren eine erhöhte Empfindlichkeit für die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanil festgestellt wurde, sollte die Anfangsdosis von Remifentanil bei diesen Patienten die Hälfte der empfohlenen Erwachsenendosis betragen und anschließend dem Bedarf des Patienten entsprechend eingestellt werden. Diese Dosisanpassung betrifft alle Phasen der Anästhesie: Einleitung, Aufrechterhaltung und unmittelbare postoperative Analgesie.
Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten gegenüber Remifentanil sollte in dieser Patientengruppe bei der Anwendung von Remifentanil als TCI eine anfängliche Zielkonzentration von 1,5 bis 4 Nanogramm/ml gewählt werden und die Dosis anschließend nach dem individuellen Ansprechen titriert werden.
Anästhesie in der Herzchirurgie: Eine Reduktion der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2.2).
Intensivmedizin: Eine Reduktion der Anfangsdosis ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.4.2 Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten wird empfohlen, die Remifentanildosis im Rahmen von manuell kontrollierten Infusionen zu reduzieren und auf das ideale Körpergewicht zu beziehen, da die Clearance und das Verteilungsvolumen von Remifentanil besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren.
Bei der Berechnung der Magermasse (LBM) im Rahmen des Minto-Modells wird die LBM bei weiblichen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von mehr 35 kg/m^2 und männlichen Patienten mit einem BMI von mehr als 40 kg/m^2 wahrscheinlich zu niedrig geschätzt. Um eine zu niedrige Dosierung bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte eine Remifentanil-TCI bei diesen Patienten entsprechend dem individuellen Ansprechen vorsichtig titriert werden.

4.2.4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auf der Grundlage der bisherigen Untersuchungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich von intensivmedizinischen Patienten, nicht erforderlich.

4.2.4.4. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Durchgeführte Studien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion rechtfertigen keine speziellen Dosierungsempfehlungen. Allerdings können Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion etwas empfindlicher für die atemdepressiven Wirkungen von Remifentanil sein (siehe Abschnitt 4.4). Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis von Remifentanil dem Bedarf des Patienten entsprechend angepasst werden.

4.2.4.5 Neurochirurgische Patienten

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

4.2.4.6 ASA III/IV-Patienten

Allgemeinanästhesie: Da bei Patienten der ASA-Klassen III/IV eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkungen potenter Opioide zu erwarten ist, muss Remifentanil in dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden. Aus diesem Grund wird eine anfängliche Dosisreduktion mit nachfolgender Aufdosierung in Abhängigkeit von der Wirkung empfohlen. Aufgrund nicht ausreichender Erfahrungen können keine Dosierungsempfehlungen für

pädiatrische Patienten gegeben werden.
Bei Patienten der ASA-Klassen III oder IV sollte im Rahmen einer TCI ein niedrigerer anfänglicher Zielwert von 1,5 bis 4 Nanogramm/ml gewählt werden und anschließend eine Aufdosierung in Abhängigkeit von der Wirkung erfolgen.
Anwendung in der Herzchirurgie Es ist keine Reduktion der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.3 Gegenanzeigen
Da das Arzneimittel Glycin enthält, ist die epidurale und intrathekale Anwendung von Remifentanil Noridem kontraindiziert.
Remifentanil Noridem ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Remifentanil und andere Fentanylanaloga oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparats kontraindiziert.
Die Verwendung von Remifentanil als einzige Substanz bei der Narkoseeinleitung ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Remifentanil darf nur in einer Einrichtung, die vollständig zur Überwachung und Unterstützung der Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und nur von Personen verabreicht werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika und in der Erkennung und Behandlung der erwarteten Nebenwirkungen potenter Opioide – einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation – geschult sind. Diese Schulung muss das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie die assistierte Beatmung einschließen. Die Anwendung von Remifentanil bei mechanisch beatmeten intensivmedizinisch behandelten Patienten über mehr als drei Tage wird nicht empfohlen.
Schneller Wirkungsverlust/Übergang zu alternativen Analgetika
Aufgrund des sehr raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach dem Absetzen keine Opioid-Restwirkung mehr vorhanden. Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei denen postoperative Schmerzen zu erwarten sind, sollten vor dem Absetzen von Remifentanil Analgetika erhalten. Während der Anwendung von Remifentanil auf der Intensivstation ist an die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung Hyperalgesie und die damit verbundenen hämodynamischen Änderungen zu denken. Daher müssen die Patienten vor dem Absetzen von Remifentanil alternative Analgetika und Sedativa erhalten. Es muss ausreichend Zeit eingeplant werden, damit länger wirksame Analgetika ihre therapeutische Wirkung entfalten können. Die Auswahl des/der Arzneimittel(s), die Dosierung und der Zeitpunkt der Verabreichung sollten bereits im Voraus geplant und dem chirurgischen Eingriff des Patienten sowie dem Grad der erwarteten postoperativen Versorgung individuell angepasst werden. Wenn im Rahmen der Umstellung auf eine alternative Analgesie andere Opioide eingesetzt werden, muss der Nutzen der adäquaten postoperativen Analgesie immer gegen das potentielle Risiko der Atemdepression bei diesen Arzneimitteln abgewogen werden.
Absetzen der Behandlung
Gelegentlich wurden bei abruptem Absetzen von Remifentanil, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als 3 Tagen, über Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitation berichtet. Berichten zufolge haben sich die erneute Einleitung und ein Ausschleichen der Infusion als nützlich erwiesen. Die Anwendung von Remifentanil bei künstlich/ mechanisch beatmeten intensivmedizinisch behandelten Patienten über mehr als drei Tage wird nicht empfohlen.
Unbeabsichtigte Verabreichung
Das Totraumvolumen des Infusionsschlauchs und/oder der Verweilkanüle können eine ausreichende Menge Remifentanil enthalten, um eine Atemdepression, Apnoe und/oder Muskelrigidität zu verursachen, wenn der Zugang mit intravenösen Flüssigkeiten oder anderen Arzneimitteln gespült wird. Dies kann vermieden werden, indem Remifentanil in den Katheter einer schnell laufenden intravenösen Infusion oder über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht wird, der nach Absetzen von Remifentanil entfernt wird.
Muskelrigidität – Vorbeugung und Behandlung
Bei den empfohlenen Dosen kann es zu Muskelrigidität kommen. Wie auch bei anderen Opioiden hängt die Inzidenz von Muskelrigidität von der Dosierung und der Verabreichungsgeschwindigkeit ab. Aus diesem Grund müssen Bolusinjektionen über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden
Die durch Remifentanil verursachte Muskelrigidität muss im Kontext des klinischen Zustands des Patienten durch geeignete supportive Maßnahmen wie zum Beispiel eine Unterstützung der Atmung behandelt werden. Eine während der Narkoseeinleitung auftretende sehr ausgeprägte Muskelrigidität sollte durch die Verabreichung einer neuromuskulär blockierenden Substanz und/oder zusätzliche Hypnotika behandelt werden. Die während der Anwendung von Remifentanil als Analgetikum beobachtete Muskelrigidität kann durch Absetzen der Infusion oder Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil behandelt werden. Die Muskelrigidität klingt nach Beendigung der Infusion innerhalb von Minuten ab. Alternativ kann ein Opioidantagonist verabreicht werden, allerdings kann dieser die analgetische Wirkung von Remifentanil aufheben oder abschwächen.
Atemdepression – vorbeugende Maßnahmen und Behandlung
Wie bei allen potenten Opioiden ist eine starke Analgesie mit einer deutlichen Atemdepression verbunden. Daher darf Remifentanil nur in Einrichtungen eingesetzt werden, die für die Überwachung und Behandlung einer Atemdepression ausgestattet sind. Das Auftreten einer Atemdepression muss angemessen behandelt werden, wie zum Beispiel durch eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit um 50% oder durch ein vorübergehendes Absetzen der Infusion. Im Gegensatz zu anderen Fentanylanaloga wurde für Remifentanil auch nach längerfristiger Verabreichung keine wiederkehrende Atemdepression beschrieben. Da viele Faktoren Einfluss auf die postoperative Wiederherstellung haben können, ist es wichtig, vor der Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum sicherzustellen, dass das volle Bewusstsein und eine adäquate Spontanatmung erreicht wurden.
Kardiovaskuläre Wirkungen
Wirkungen auf Herz und Kreislauf wie Hypotonie und Bradykardie, die in seltenen Fällen zu Asystolie und Herzstillstand führen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen), können durch Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil oder der Dosis gleichzeitig verabreichter Anästhetika oder durch intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Vasopressoren oder Anticholinergika in geeigneter Weise behandelt werden.
Geschwächte, hypovolämische und ältere Patienten können empfindlicher für die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanil sein.
Neugeborene/Säuglinge
Über die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 1 Jahr liegen bislang nur beschränkte Daten vor (siehe Abschnitte 4.2.1.3. und 5.1).
Arzneimittelmissbrauch
Wie andere Opioide kann Remifentanil eine Abhängigkeit hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Remifentanil wird nicht durch die Plasmacholinesterase metabolisiert, so dass keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln erwartet werden, die über dieses Enzym metabolisiert werden.
Wie auch andere Opioide verringert Remifentanil bei Verabreichung als manuell kontrollierte (MCI) oder Zielwert-kontrollierte Infusion (TCI) die für die Anästhesie benötigten Mengen oder Dosen von Inhalations- und intravenösen Anästhetika und Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Allgemeinanästhesie - Erwachsene, pädiatrische Patienten und Herzchirurgie). Wenn die Dosierung gleichzeitig verabreichter ZNS-dämpfender Arzneimittel nicht verringert wird, können vermehrt Nebenwirkungen dieser Arzneimittel auftreten.
Die kardiovaskulären Wirkungen von Remifentanil (Hypotonie und Bradykardie), können bei Patienten, die gleichzeitig kardiodepressive Arzneimittel wie Betablocker und Calciumantagonisten erhalten, verstärkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Es liegen keine hinreichenden Daten und gut kontrollierte Studien für die Verwendung bei schwangeren Frauen vor. Remifentanil sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.
Es ist nicht bekannt, ob Remifentanil beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da jedoch Fentanylanaloga in die Muttermilch ausgeschieden werden und in der Milch von Ratten nach Verabreichung von Remifentanil Abbauprodukte der Substanz nachgewiesen wurden, ist Vorsicht geboten und stillende Mütter sind darauf hinzuweisen, nach der Verabreichung von Remifentanil das Stillen für 24 Stunden auszusetzen.
Eine Zusammenfassung von Ergebnissen aus Studien zur Reproduktionstoxizität finden Sie in Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit.
Wehen und Entbindung
Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die Anwendung von Remifentanil während der Wehen oder bei einem Kaiserschnitt zu empfehlen. Remifentanil passiert die Plazentaschranke und Fentanylanaloga können beim Kind eine Atemdepression hervorrufen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Anästhesie mit Remifentanil sollte der Patient nicht Fahrzeuge steuern oder Maschinen bedienen. Der Arzt sollte entscheiden, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Die Patienten sollten bei der Rückkehr nach Hause begleitet werden und alkoholische Getränke vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen
Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Remifentanil sind direkt auf die pharmakologische Aktivität als μ-Opioidagonist zurückzuführen. Diese Nebenwirkungen klingen innerhalb weniger Minuten nach Beendigung der Verabreichung oder Verringerung der Verabreichungsgeschwindigkeit von Remifentanil ab. Es werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Bei Patienten, die Remifentanil zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhalten, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie beschrieben.
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Steifigkeit der Skelettmuskulatur
Selten:	Sedierung (in der Aufwachphase nach einer Allgemeinanästhesie)
Nicht bekannt:	Krämpfe
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Selten:	Asystolie/Herzstillstand, meistens mit vorheriger Bradykardie, bei Patienten, die Remifentanil in Kombination mit anderen Anästhetika erhalten.
Nicht bekannt:	AV-Block
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	Postoperative Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Akute Atemdepression, Apnoe

Gelegentlich:	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich:	Obstipation (Verstopfung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	postoperatives Zittern
Gelegentlich:	postoperative Schmerzen
Nicht bekannt:	Toleranzentwicklung gegen das Arzneimittel

Absetzen der Behandlung
Gelegentlich wurde bei abruptem Absetzen von Remifentanil, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als 3 Tagen, über Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitation berichtet (siehe Abschnitt 4.4.).

4.9 Überdosierung
Wie bei allen potenten Opioidanalgetika würde sich eine Überdosierung als Erweiterung der pharmakologisch vorhersehbaren Wirkungen von Remifentanil manifestieren. Wegen der sehr kurzen Wirkdauer von Remifentanil ist das Potential für schädliche Wirkungen aufgrund einer Überdosierung auf den unmittelbaren Zeitraum nach Verabreichung des Arzneimittels begrenzt. Die Reaktion auf das Absetzen des Arzneimittels ist schnell und der Ausgangszustand wird innerhalb von zehn Minuten erreicht.
Im Falle einer Überdosierung oder bei Verdacht auf eine Überdosierung sollten die folgenden Maßnahmen ergriffen werden: Beendigung der Verabreichung von Remifentanil, Freihalten der Atemwege, Beginn einer assistierten oder kontrollierten Beatmung mit Sauerstoff und die Aufrechterhaltung einer adäquaten kardiovaskulären Funktion. Wenn eine Atemdepression mit Muskelrigidität verbunden ist, kann eine neuromuskulär blockierende Substanz erforderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern. Es können intravenöse Flüssigkeiten und Vasopressoren zur Behandlung einer Hypotonie verabreicht und andere supportive Maßnahmen ergriffen werden
Zur Behandlung einer schweren Atemdepression kann zusätzlich zur Unterstützung der Atmung als spezifisches Antidot ein intravenöser Opioidantagonist wie Naloxon verabreicht werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die Dauer der Atemdepression nach einer Überdosierung mit Remifentanil die Wirkdauer des Opioidantagonisten übersteigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika
ATC-Code: N01AH06
Remifentanil ist ein selektiver µ-Opioidagonist mit schnellem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkdauer. Die Wirkung von Remifentanil an µ-Opioidrezeptoren wird durch Antagonisten wie Naloxon antagonisiert.
Histamintests bei Patienten und gesunden Probanden zeigten nach Verabreichung von Remifentanil-Bolusdosen von bis zu 30 Mikrogramm/kg keinen Anstieg der Histaminspiegel.
Neugeborene und Säuglinge (bis 1 Jahr):
In einer randomisierten (Verhältnis 2:1, Remifentanil: Halothan), offenen, multizentrischen Parallelgruppenstudie mit 60 Kleinkindern und Neugeborenen im Alter von ≤ 8 Wochen (Mittelwert 5,5 Wochen) mit einem physischen Status nach der ASA-Klassifikation von I-II, bei denen eine Pyloromyotomie durchgeführt wurde, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remifentanil (als 0,4 Mikrogramm/kg/min anfängliche kontinuierliche Infusion plus zusätzlicher Dosen oder Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit je nach Bedarf) mit Halothan verglichen (0,4% mit einer zusätzlichen Erhöhung je nach Bedarf). Die Aufrechterhaltung der Narkose wurde durch die zusätzliche Gabe von 70% Lachgas (N_20) plus 30% Sauerstoff erreicht. Die Aufwachzeiten waren bei Remifentanil im Vergleich zu den Halothan-Gruppen länger (nicht signifikant).
Die Anwendung bei einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) - pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahre
TIVA mit Remifentanil in der Kinderchirurgie wurde in drei randomisierten, offenen Studien mit der Inhalationsnarkose verglichen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Chirurgische Eingriffe	***Alter (J), (N)***	***Studienbedingungen (Erhaltung)***	***Extubation (min) (Mittelwert (SD))***
Unterbauch-/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)
		Inhalationsnarkose: Sevofluran (1,0 bis 1,5 MAC) und Remifentanil (0,125 bis 1,0 g/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)
		Inhalationsnarkose: Desfluran (1,3 MAC) and N_2O Mischung	9,4 (2,9) Nicht signifikant
Allgemeine Chirurgie 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)
		Inhalationsnarkose: Sevofluran (1-1,5 MAC) und N_2O Mischung	

In der Studie zur Unterbauch-/urologischen Chirurgie wurde Remifentanil/Propofol mit Remifentanil/Sevofluran verglichen, dabei trat eine Hypotonie signifikant häufiger unter Remifentanil/Sevofluran und eine Bradykardie signifikant häufiger unter Remifentanil/Propofol auf. In der Studie zur HNO-Chirurgie wurde Remifentanil/Propofol mit Desfluran/Lachgas verglichen, es wurde eine signifikant höhere Herzfrequenz bei Probanden, die Desfluran/Lachgas erhielten im Vergleich mit Remifentanil/Propofol und mit den Ausgangswerten beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Die effektive biologische Halbwertzeit beträgt nach Verabreichung empfohlener Remifentanil-Dosen 3-10 Minuten. Die durchschnittliche Clearance von Remifentanil beträgt bei gesunden jungen Erwachsenen 40 ml/min/kg, das zentrale Verteilungsvolumen 100 ml/kg und das Verteilungsvolumen im Steady-State 350 ml/kg. Bei pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren sinkt die Remifentanil-Clearance und das Verteilungsvolumen mit zunehmendem Alter, die Werte dieser Parameter bei Neugeborenen sind etwa doppelt so hoch wie bei gesunden jungen Erwachsenen.
Die Remifentanil-Blutkonzentrationen sind innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches proportional zur verabreichten Dosis. Jede Erhöhung der intravenösen Infusionsgeschwindigkeit um 0,1 Mikrogramm/kg/min führt zu einer Blutspiegelerhöhung von 2,5 Nanogramm/ml Remifentanil. Remifentanil wird zu etwa 70% an Plasmaproteine gebunden.
Metabolismus
Remifentanil ist ein über Esterasen verstoffwechseltes Opioid, das einer Metabolisierung durch unspezifische Esterasen im Blut und Gewebe unterliegt. Die Metabolisierung von Remifentanil führt zur Bildung eines im Wesentlichen unwirksamen Carbonsäure-Metaboliten (1/4.600 der Wirksamkeit von Remifentanil). Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt bei gesunden Erwachsenen 2 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden etwa 95% des Remifentanils in Form des Carbonsäure-Metaboliten im Urin nachgewiesen. Remifentanil ist kein Substrat der Plasmacholinesterase
Anästhesie bei der Herzchirurgie
Während einer kardiopulmonalen Bypass-Operation in Hypothermie (28°C) ist die Clearance von Remifentanil um etwa 20% reduziert. Eine Senkung der Körpertemperatur um 1°C verringert die Eliminationsclearance um 3%.
Eingeschränkte Nierenfunktion
Das schnelle Abklingen der Remifentanil-abhängigen Sedierung und Analgesie ist von der Nierenfunktion unabhängig.
Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Niereninsuffizienz selbst nach Verabreichung über bis zu 3 Tage im Bereich der Intensivmedizin nicht in relevanter Weise verändert.
Die Clearance des Carbonsäure-Metaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit mittelschwerer/ schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird erwartet, dass die Konzentration des Carbonsäure-Metaboliten etwa das 100-fache der Remifentanil-Konzentration im Steady-State erreicht. Klinische Daten zeigen, dass die Akkumulation des Metaboliten bei diesen Patienten selbst bei bis zu 3-tägiger Infusion von Remifentanil keine klinisch relevante µ-Opioidwirkung verursacht.
Es gibt keine Hinweise darauf, dass Remifentanil durch eine Nierenersatztherapie extrahiert wird.
Während einer Hämodialyse werden 25 - 35% des Carbonsäure-Metaboliten extrahiert.
Eingeschränkte Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, die auf ein Lebertransplantat warten, und in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation unverändert. Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind möglicherweise den atemdepressiven Wirkungen von Remifentanil gegenüber etwas empfindlicher. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis von Remifentanil dem individuellen Bedarf des Patienten entsprechend angepasst werden.
Pädiatrische Patienten
Die durchschnittliche Clearance und das Steady-State-Verteilungsvolumen von Remifentanil sind bei jüngeren Kindern erhöht und nehmen bis zum Alter von 17 Jahren auf die Werte gesunder, junger Erwachsener ab. Die Eliminationshalbwertzeit von Remifentanil bei Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant von der gesunder junger Erwachsener. Änderungen der analgetischen Wirkung nach Änderung der Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil sollten schnell eintreten und mit denen vergleichbar sein, die bei gesunden, jungen Erwachsenen beobachtet wurden. Die Pharmakokinetik des Carbonsäure-Metaboliten ist bei pädiatrische Patienten zwischen 2 und 17 Jahren nach Korrektur für Unterschiede im Körpergewicht der von Erwachsenen vergleichbar.
Ältere Patienten
Die Clearance von Remifentanil fällt bei älteren Patienten (über 65 Jahre) etwas geringer aus (etwa 25%) als bei jüngeren Patienten. Die pharmakodynamische Wirkung von Remifentanil steigt mit dem Alter an. Ältere Patienten weisen eine um 50% niedrigere EC_{50} von Remifentanil für die Bildung von Deltawellen im Elektroenzephalogramm (EEG) auf als jüngere Patienten. Daher sollte die anfängliche Dosis von Remifentanil bei älteren Patienten um 50% reduziert werden und die Dosis dann vorsichtig dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Die intrathekale Verabreichung der Glycin-Formulierung allein (d. h. ohne Remifentanil) führte bei Hunden zu Agitation, Schmerzen und Funktions- und

Koordinationsstörungen der Hinterläufe. Es wird angenommen, dass diese Effekte auf den sonstigen Bestandteil Glycin zurückzuführen sind. Glycin ist ein häufig verwendeter Hilfsstoff bei intravenösen Produkten und dieser Befund hat keine Relevanz für die intravenöse Verabreichung von Remifentanil.
Remifentanil führt, wie andere Opioid-Agonisten, zu einer längeren Dauer des Aktionspotentials (APD) bei aus Hunden isolierten Purkinje-Fasern. Für Remifentanil wurden die Wirkungen bei Konzentrationen von 1µM oder höher beobachtet (was höher ist als die Plasmaspiegel in der klinischen Praxis). Es gab keine Auswirkungen bei einer Konzentration von 0,1µM. Der Hauptmetabolit Remifentanilsäure hatte bis zur maximalen getesteten Konzentration von 10µM keinen Einfluss auf APD.

Studien zur Reproduktionstoxizität

Bei männlichen Ratten wurde gezeigt, dass Remifentanil die Fertilität verringert, wenn es über mindestens 70 Tage in einer Dosis von 0,5 mg/kg - oder etwa dem 250fachen der maximalen empfohlenen Bolusdosis beim Menschen von 2 Mikrogramm/kg - täglich intravenös verabreicht wird. Die Fertilität weiblicher Ratten war unter Dosen von bis zu 1 mg/kg bei Verabreichung über mindestens 15 Tage vor der Paarung nicht beeinflusst. Bei Ratten wurden unter Remifentanil-Dosen von bis zu 5 mg/kg und bei Kaninchen unter Dosen von bis zu 0,8 mg/kg keine teratogenen Effekte beobachtet. Die intravenöse Verabreichung von Remifentanil an Ratten in der späten Tragezeit und Säugezeit in Dosen von bis zu 5 mg/kg hatte keinen signifikanten Einfluss auf Überleben, Entwicklung oder reproduktive Leistung der F1-Generation.

Gentoxizität

Remifentanil zeigte bei In-vivo-Tests keine genotoxische Aktivität in Bakterien, in Rattenleber- oder Knochenmarkszellen der Maus. Allerdings brachten In-vitro-Tests in verschiedenen Säugetier-Zellsystemen in der Gegenwart eines Stoffwechselaktivierungssystems positive Ergebnisse. Diese Aktivität wurde nur bei Konzentrationen beobachtet, die mehr als drei Größenordnungen höher lagen als der therapeutische Blutspiegel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Remifentanil darf nur mit den empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6 Hinweise zur Anwendung/Handhabung).
Das Arzneimittel sollte nicht mit Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Ringer-Laktat und 5%-iger Dextrose-Injektionslösung gemischt werden.
Remifentanil sollte nicht gemeinsam mit Propofol in die gleiche intravenöse Mischlösung gegeben werden.
Zur Kompatibilität bei Verabreichung in den Katheter einer laufenden intravenösen Infusion siehe Abschnitt 6.6.
Die Verabreichung von Remifentanil über den gleichen intravenösen Zugang wie Blut/Serum/Plasma wird nicht empfohlen. Unspezifische Esterasen in Blutprodukten können die Hydrolyse von Remifentanil zu seinem inaktiven Metaboliten bewirken.
Remifentanil sollte vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung	***Remifentanil 1 mg Pulver für ein Konzentrat:*** 18 Monate ***Remifentanil 2 mg Pulver für ein Konzentrat:*** 2 Jahre ***Remifentanil 5 mg Pulver für ein Konzentrat:*** 3 Jahre
Nach Rekonstitution/ Verdünnung	Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 25° C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C aufbewahrt werden, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton vor Licht geschützt aufbewahren.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remifentanil Noridem 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung für die intravenöse Anwendung ist erhältlich als 1 mg Remifentanil lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas (nach Ph.Eur. Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen (nach Ph.Eur. Typ I) und Aluminiumkappe und Flip-off-Deckel aus Kunststoff. Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.
Remifentanil Noridem 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung für die intravenöse Anwendung ist erhältlich als 2 mg Remifentanil lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas (nach Ph.Eur. Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen (nach Ph.Eur. Typ I) und Aluminiumkappe und Flip-off-Deckel aus Kunststoff. Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.
Remifentanil Noridem 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung für die intravenöse Anwendung ist erhältlich als 5 mg Remifentanil lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas (nach Ph.Eur. Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen (nach Ph.Eur. Typ I) und Aluminiumkappe und Flip-off-Deckel aus Kunststoff. Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Remifentanil wird für die intravenöse Anwendung zubereitet, indem die erforderliche Menge (1, 2 oder 5 ml) eines Lösungsmittels hinzugegeben wird, um eine rekonstituierte Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml Remifentanil zu erhalten. Die rekonstituierte Lösung ist klar, farblos und praktisch frei von festen Bestandteilen. Nach der Rekonstitution des Pulvers, sollte das Produkt visuell (soweit bei den Durchstechflaschen möglich) auf feste Bestandteile, Verfärbungen und Beschädigungen der Durchstechflasche kontrolliert werden. Die Lösung ist zu entsorgen, wenn solche Mängel beobachten werden. Die rekonstituierte Lösung ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.
Remifentanil sollte bei manuell kontrollierten Infusionen erst nach einer weiteren Verdünnung auf eine Konzentration von 20 bis 250 Mikrogramm/ml (wobei 50 Mikrogramm/ml die empfohlene Verdünnung für Erwachsene und 20 bis 25 Mikrogramm/ml die empfohlene Verdünnung für pädiatrische Patienten ab 1 Jahr darstellt) verabreicht werden.
Bei einer Zielwert-kontrollierten Infusion (Target Controlled Infusion, TCI) darf Remifentanil nicht ohne weitere Verdünnung verabreicht werden (20 bis 50 Mikrogramm/ml ist die empfohlene Verdünnung für TCI).
Die Verdünnung ist abhängig von der technischen Leistungsfähigkeit des Infusionsgeräts und den zu erwartenden Bedürfnissen des Patienten.
Die Verdünnung sollte mit einer der folgenden angeführten intravenösen Flüssigkeiten erfolgen:
Wasser für Injektionszwecke
5%-ige Glucose-Injektionslösung
5%-ige Glucose- und 0,9%-ige Natriumchlorid-Injektionslösung
0,9%-ige Natriumchlorid-Injektionslösung
0,45%-ige Natriumchlorid-Injektionslösung
Nach der Verdünnung sollte visuell sichergestellt werden, dass die Zubereitung klar, farblos, praktisch frei von festen Bestandteilen ist und keine Beschädigungen der Durchstechflasche vorliegen. Die Lösung ist zu entsorgen, wenn solche Mängel festgestellt werden.
Remifentanil ist bei Verabreichung in einen laufenden intravenösen Katheter mit den folgenden intravenösen Flüssigkeiten kompatibel:
Ringer-Laktat- Lösung zur Injektion
Ringer-Laktat- und 5%-ige Glucose-Injektionslösung
Remifentanil hat sich ebenfalls bei Verabreichung in einen laufenden intravenösen Katheter als kompatibel mit Propofol erwiesen.
Die folgenden Tabellen geben Hinweise zu den Infusionsgeschwindigkeiten von Remifentanil bei der manuell kontrollierten Infusion:

Tabelle 1. Remifentanil Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Infusionsgeschwindigkeiten (ml/kg/h)

Arzneimittel- Freisetzungsrate (µg/kg/min)	***Infusionsgeschwindigkeit (ml/kg/h) für Lösungskonzentrationen 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 2. Remifentanil Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Infusionsgeschwindigkeiten (ml//h) für eine 20 Mikrogramm/ml Lösung

Infusionsgeschwindigkeit (Mikrogramm/ kg/min)	***Körpergewicht des Patienten (kg)***						
	5	***10***	***20***	***30***	***40***	***50***	***60***
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0

0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabelle 3. Remifentanil Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Infusionsgeschwindigkeiten (ml//h) für eine 25 Mikrogramm/ml Lösung

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

Tabelle 4. Remifentanil Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Infusionsgeschwindigkeiten (ml//h) für eine 50 Mikrogramm/ml Lösung

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

Tabelle 5. Remifentanil Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Infusionsgeschwindigkeiten (ml//h) für eine 250 Mikrogramm/ml Lösung

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

Die folgende Tabelle liefert die äquivalente Remifentanil-Blutkonzentration bei Anwendung eines TCI-Ansatzes für verschiedene manuell kontrollierte Infusionsgeschwindigkeiten im Steady-State:

Tabelle 6. Nach dem pharmakokinetischen Modell nach Minto (1997) geschätzte Remifentanil-Blutspiegel (Nanogramm/ml) bei einem 70 kg schweren und 170 cm großen 40-jährigen Mann bei verschiedenen manuell kontrollierten Infusionsgeschwindigkeiten (Mikrogramm/ kg/min) im Steady-State.

Infusionsgeschwindigkeit von Remifentanil (Mikrogramm/kg/min)	***Remifentanil-Blutkonzentration (Nanogramm/ml)***
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. Inhaber der Zulassung: Noridem Enterprises, Nicosia, Zypern.
8. Zulassungsnummer: 1-31093
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2012.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.