

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfentanil Hameln 0,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää:

543,8 mikrogrammaa alfentaniilihydrokloridia, mikä vastaa 500 mikrogrammaa alfentaniilia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 0,15 mmol (3,54 mg) natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää:

- 7,1 mg (eli 0,31 mmol) natriumia 2 ml:n ampullia kohden, siis olennaisesti natriumiton.
- 35,4 mg (eli 1,54 mmol) natriumia 10 ml:n ampullia kohden, mikä on 2 % Maailman terveysjärjestön aikuiselle suosittelemasta 2 g:n päivittäisestä enimmäisnatriumäärästä.
- 177 mg (eli 7,70 mmol) natriumia 50 ml:n injektiopulloa kohden, mikä on 9 % Maailman terveysjärjestön aikuiselle suosittelemasta 2 g:n päivittäisestä enimmäisnatriumäärästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos (pH 4,0–6,0)

Osmolaalisuus: 270–310 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alfentanil Hameln-valmistetta käytetään aikuisille:

- analgeettina anestesian induktiossa
- analgeettina yleisanestesiassay

Nopean ja lyhytkestoisen vaikutuksensa ansiosta alfentaniilia käytetään opioidianalgeettina lyhytkestoisissa toimenpiteissä ja polikliinisessä kirurgiassa. Sitä käytetään analgeettina myös keskipitkissä ja pitkäkestoisissa toimenpiteissä, koska kivuliaat ärsykkeet voidaan tavallisesti hoitaa pienillä lisäinjektioilla alfentaniilia tai muuttamalla infuusionopeutta.

Alfentanil Hameln-valmistetta käytetään vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille:

- opioidina hypnoottisen aineen kanssa anestesian induktioon
- euforisoivana analgeettina yleisanestesiassa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä

4.2 Annostus ja antotapa

Alfentanil Hameln-valmisteen annos on yksilöllinen, ja sen tulee määräytyä potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön, sekä leikkaustoimenpiteen ja anestesian laadun perusteella.

Sydämen harvalyöntisyyden välttämiseksi on suositeltavaa antaa pieni annos antikolinergistä lääkettä laskimoon välittömästi ennen induktiota.

Annostus

Aikuiset

Käyttö anestesian induktioaineena

Laskimonsisäisellä bolusannoksella 120 mikrog/kg (17 ml/70 kg) aftentaniilia saavutetaan tajuttomuus ja analgesia samalla, kun verenkiertoelimistön tila pysyy vakaana riittävän lihasrelaksaation omaavilla potilailla.

Lyhytkestoisissa toimenpiteissä ja polikliinisilla potilailla

Pienet annokset aftentaniilia soveltuvat käytettäväksi pienissä, lyhytkestoisissa mutta kivuliaissa kirurgisissa toimenpiteissä ja polikliinisissä toimenpiteissä sillä edellytyksellä, että saatavilla on asianmukainen valvontalaitteisto.

Laskimonsisäinen bolusannos 7–15 mikrog/kg (1–2 ml/70 kg) on riittävä alle 10 minuuttia kestävässä toimenpiteessä. Jos toimenpide kestää pitempään kuin 10 minuuttia, voidaan tarvittaessa antaa 7–15 mikrog/kg:n (1–2 ml/70 kg) suuruisia lisäannoksia 10–15 minuutin välein tai tarvittaessa.

Spontaani hengitys säilyy useimmissa tapauksissa, kun potilaalle annetaan alfentaniilia hitaana injektiona 7 mikrog/kg (1 ml/70 kg) tai vähemmän. Lisäannos tällaisilla potilailla on 3,5 mikrog/kg (0,5 ml/70 kg).

Jos leikkauksen jälkeistä pahoinvointia esiintyy, se on yleensä lyhytaikaista ja helposti hoidettavissa tavanomaisin toimenpitein.

Keskipitkissä toimenpiteissä

Laskimoon annettavan alkuannoksen suuruus määräytyy kirurgisen toimenpiteen odotettavissa olevan keston mukaan seuraavasti:

toimenpiteen kesto (minuutteina)	alfentaniili, bolusannos (i.v.)	
	mikrog/kg	ml/70 kg
10–30	20–40	3–6
30–60	40–80	6–12
>60	80–150	12–20

Jos leikkaustoimenpide pitkittyy, analgesiaa voidaan tarvittaessa ylläpitää seuraavasti:

- antamalla 15 mikrog/kg:n (2 ml/70 kg) suuruisia lisäannoksia alfentaniilia tarvittaessa. Postoperatiivisen hengityslaman välttämiseksi alfentaniilia ei saa antaa toimenpiteen viimeisen 10 minuutin aikana, tai
- alfentaniilin antamista jatketaan infuusiolla nopeudella 1 mikrog/kg/min (0,14 ml/70 kg/min, mutta infuusio lopetetaan 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen päättymistä.

Kipuärsytyksiin voidaan antaa pieni lisäannos alfentaniilia tai lisätä hetkeksi infuusionopeutta. Ylläpitoannosta on lisättävä, kun alfentaniilia käytetään ilman ilokaasua/happea tai muuta inhalaatioanesteettia.

Pitkäkestoisissa toimenpiteissä (>2 tuntia)

Alfentaniil-valmistetta voidaan käyttää anestesian analgeettisena komponenttina pitkään kestävässä leikkauksissa erityisesti silloin, kun tavoitteena on nopea ekstubaatio leikkauksen päätyttyä. Optimaalinen analgesia ja autonomisen hermoston stabiilisuus saavutetaan, kun yksilöllisen alkuannoksen jälkeen alfentaniilin antamista jatketaan infuusiolla, jonka nopeutta säädetään kipuärsytyksen voimakkuuden ja potilaan reaktioiden mukaan.

Pediatriiset potilaat

Välineet kaikenikäisten lasten hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Lääkkeen käytöstä lapsilla, etenkin 1–24 kk:n ikäisillä, on vain rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.2)

Vastasyntyneet (0-27 vrk): Vastasyntyneiden vauvojen, etenkin keskosina syntyneiden, farmakokinetiikka on hyvin vaihteleva. Puhdistuma ja sitoutuminen proteiineihin ovat vähäisempiä, joten pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneiden tilaa on seurattava tarkasti, ja altentaniiliannos on titrattava vasteen mukaan.

Imeväis- ja taaperoikäiset (28 vrk–23 kk): Imeväis- ja taaperoikäisten puhdistuma saattaa olla suurempi kuin aikuisten puhdistuma. Alfentaniilin infuusionopeutta saatetaan joutua lisäämään analgesian ylläpitovaiheessa.

Lapset (2–11-vuotiaat): Lasten puhdistuma saattaa olla hieman suurempi, joten infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä.

Nuoret: Alfentaniilin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla eivätkä erityiset annossuositukset ole tarpeen.

Pediatristen potilaiden annossuositukset

Pikkulapsia koskevien annossuositusten antaminen on vaikeaa, koska heidän vasteessaan alfentaniilille on suuria eroja. Vanhemmille lapsille tarkoituksenmukaiseksi annokseksi katsotaan bolusannos 10–20 mikrog/kg alfentaniilia anestesian induktioon (eli propofolin tai inhalaatioanestesian lisänä) tai analgeettina. Boluslisäannoksia 5–10 mikrog/kg alfentaniilia voidaan antaa tarkoituksenmukaisin väliajoin.

Aftentaniil Hameln-valmistetta voidaan antaa lapsille analgesian ylläpitämiseen leikkauksen aikana infuusionopeudella 0,5–2 mikrog/kg/min. Annosta on pienennettävä tai suurennettava kunkin potilaan tarpeiden mukaan. Kun valmistetta annetaan yhdessä laskimoon annettavan anestesia-aineen kanssa, suositeltava annos on noin 1 mikrog/kg/min.

Kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja pikkulapsille, hengityskomplikaatioiden ja lihasjäykkyyden riski saattaa olla suurempi. Tarvittavat varotoimet on selostettu kohdassa 4.4.

lääkkäät ja huonokuntoiset potilaat

lääkkäiden (> 65-vuotiaat) ja huonokuntoisten potilaiden aloitusannoksen on oltava tavanomaista pienempi. Aloitusannoksen vaikutus on otettava huomioon määritettäessä lisäannoksia.

Antotapa

Alfentaniil Hameln annetaan nopeana kerta-annoksena eli bolusinjektiona laskimoon (lyhytkestoiset toimenpiteet) tai boluksena, jonka lisäksi annetaan lisäannoksia tai infuusio (pitkäkestoiset kivuliaat leikkaustoimenpiteet). Valmisteen saa antaa vain yleisanestesia-aineiden antoon ja voimakkaiden opioidien hengitysvaikutuksiin perehtynyt henkilö.

Alfentaniil Hameln voidaan sekoittaa seuraaviin infuusioliuoksiin: 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos, 5-prosenttinen glukoosiliuos, 5-prosenttinen glukoosi- + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos tai Ringerin laktaattiliuos.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituista apuaineista tai muille opioideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muutkin voimakkaat opioidit, alfentaniili aiheuttaa annoksesta riippuvaista hengityksen lamaantumista. Hengityslama voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (esimerkiksi naloksoni), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, sillä hengityslama voi kestää pitempään kuin kyseisen antagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama ja tajunnan menetys, joka voi jatkua tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tästä syystä potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa. On myös huolehdittava siitä, että elvytyslaitteet ja opioidiantagonistit ovat valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO₂-vastetta ja vaikuttaa siten postoperatiiviseen hengitykseen.

Alfentaniili voi aiheuttaa lihasjäykkyyttä, jota saattaa esiintyä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan välttää seuraavien toimenpiteiden avulla: hidas iv-injektio (yleensä riittävä keino pienten annosten yhteydessä), bentsodiatsepiinilääkitys ja lihasrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

Sydämen harvalyöntisyyttä ja mahdollinen sydänpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut riittävästi antikolinergejä tai jos alfentaniilia käytetään yhdessä ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Sydämen harvalyöntisyyttä voidaan hoitaa atropiinilla.

Opioidit saattavat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla. Tällöin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin vakaan valtimopaineen ylläpitämiseksi.

Opioidien bolusannoksen nopeaa injektiota on vältettävä potilailla, joilla esiintyy aivojensisäistä verenvuotoa. Tällaisilla potilailla ohimenevään keskivaltimopaineen laskuun on liittynyt lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku

Samanaikaisen sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, käytön riskit

Alfentaniil Hameln-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai sen kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien takia valmistetta voidaan määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa ainoastaan sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Alfentaniil Hameln-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Jatkuvaa opioidihoitoa saavat potilaat tai opioidien väärinkäyttäjät voivat tarvita suurempia annoksia.

Annosta tulee pienentää, kun kyseessä ovat iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat.

Opioidien titrauksessa on oltava erityisen varovainen sellaisilla potilailla, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista: kontrolloimaton hypotyreoosi, keuhkosairaus, vähentynyt hengitysreservi, alkoholismi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pitkään jatkuvaa postoperatiivista monitorointia.

Alfentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta. Syynä tähän on sen kemiallinen rakenne ja opiaateille tyypilliset ominaisuudet. Kun alfentaniilia annetaan ainoastaan intraoperatiivisesti (aiotulla tavalla) anestesia-aineena, riippuvuutta ei ole odotettavissa.

Pediatriset potilaat

Kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja pikkulapsille, hengityskomplikaatioiden riski saattaa olla suurempi verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin. Tästä syystä nuorten pediatristen potilaiden seuranta on aloitettava heti, kun alfentaniilin antaminen aloitetaan. Välineet kaikenikäisten lasten hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Jos alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja imeväisikäisille, lihasrelaksantin antamista samanaikaisesti on harkittava, koska on olemassa lihasjäykkyyden riski. Kaikkia lapsia on seurattava riittävän pitkään alfentaniilihoidon päättymisen jälkeen, jotta varmistetaan spontaanin hengityksen palautuminen.

Vastasyntyneiden vauvojen farmakokinetiikka on vaihteleva. Tästä syystä pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneiden tilaa on seurattava tarkasti, ja alfentaniiliannos on titrattava vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia

Tämä on syytä huomioida hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus alfentaniiliin

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Muut keskushermostoa lamaavat aineet

Barbituraatit, neuroleptit, yleisanestesia-aineet ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa.

Jos potilas on käyttänyt näitä lääkkeitä, tarvittava alfentaniiliannos voi olla pienempi kuin tavallisesti. Alfentaniilin samanaikainen käyttö spontaanisti hengittäville potilailla voi lisätä hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.

Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin

Alfentaniilin annon yhteydessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostusta on pienennettävä. Pienentäminen on erityisen tärkeää kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, sillä syvä analgesiaan liittyy huomattava hengityslama, joka voi pitkittyä tai uusiutua postoperatiivisena aikana. Keskushermostoa lamaavan lääkkeen, kuten bentsodiatsepiinin, anto sinä aikana voi lisätä hengityslaman riskiä suhteettomissa määrin (ks. kohta yllä).

Sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjät

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että potentit sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää alfentaniilin metaboliaa. Ihmisillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että flukonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi ja simetidiini (tunnettuja sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjiä) estävät alfentaniilin metaboliaa. Tällöin pitkittyneen tai myöhemmin alkavan hengityslaman vaara voi kasvaa. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö edellyttää potilaan erityistä hoitoa ja tarkkailua. Erityisesti alfentaniiliannoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI)

MAO-estäjien annon keskeyttämistä suositellaan tavallisesti 2 viikkoa ennen kirurgisia tai anesteettisia toimenpiteitä.

Serotonergiset lääkkeet

Alfentaniilin anto samanaikaisesti serotonergisten aineiden kanssa voi lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä. Serotonergisiin aineisiin kuuluvat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI).

Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin

Kun propofolia käytetään yhdessä alfentaniilin kanssa, propofolin pitoisuus veressä on 17 % korkeampi kuin ilman alfentaniilia. Jos alfentaniilia käytetään samanaikaisesti propofolin kanssa, alfentaniilin annosta voidaan joutua pienentämään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Alfentaniilista ei ole olemassa tarpeeksi tietoa, jotta sen vaikutuksia ihmiselle voitaisiin arvioida luotettavasti. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä tai sikiöön kohdistuvia akuutteja toksisia vaikutuksia. Raskaana olevia potilaita hoidettaessa on harkittava tarkoin alfentaniilihoidon mahdollisesti tuomat riskit ja edut ennen lääkkeen antamista.

Alfentaniilia ei suositella annettavaksi laskimoon synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata vastasyntyneen hengityskeskusten toimintaa. Jos alfentaniilia kuitenkin annetaan, välineiden hengityksen avustamiseen on oltava tarvittaessa heti saatavissa. Lapselle on aina oltava saatavissa opioidiantagonisti. Opioidiantagonistin puoliintumisaika saattaa olla lyhyempi kuin alfentaniilin puoliintumisaika. Tästä syystä opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen.

Imetys

Pieniä määriä alfentaniilia saattaa erittyä äidinmaitoon. Tästä syystä imetys ei ole suotavaa 24 tuntiin alfentaniilin antamisesta.

Hedelmällisyys

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on saatu hyvin vähän tietoa alfentaniilin vaikutuksesta miehen ja naisen hedelmällisyyteen.

Eläinkokeissa ei ole todettu suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden on suositeltavaa olla ajamatta autoa tai käyttämättä koneita vähintään 24 tunnin ajan alfentaniilin annon jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Alfentaniilin turvallisuutta arvioitiin 18 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 157 potilasta. Alfentaniilia annettiin nukutusaineena anestesian aiheuttamiseksi tai paikallispuudutuksen tai yleisanestesian analgeettisena/anesteettisena lisälääkkeenä lyhytkestoisissa, keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä. Potilaat saivat vähintään yhden alfentaniiliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot.

Näiden tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) olivat pahoinvointi (17,0 %), oksentelu (14,0 %), hengityskatkos (8,6 %), bradykardia (5,4 %) ja liikehäiriö (7,9 %).

Alfentaniilin käytön yhteydessä on havaittu kliinisissä tutkimuksissa seuraavia haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu myös myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä. Haittavaikutusten

esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyys (anafylaktinen reaktio, anafylaktoidi reaktio ja nokkosihottuma)

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: hyvänolontunne

Harvinainen: levottomuus, itkuisuus

Hyvin harvinainen: sekavuus

Hermosto

Yleinen: liikehäiriö, heitehuimaus, sedaatio, dyskinesia

Melko harvinainen: päänsärky, uneliaisuus, reagoimattomuus ärsykkeisiin

Hyvin harvinainen: tajunnanmenetys (leikkauksen jälkeen), kouristukset, lihasnykäykset

Silmät

Yleinen: näköhäiriö

Hyvin harvinainen: mioosi

Sydän

Yleinen: bradykardia, takykardia

Melko harvinainen: rytmihäiriö, alentunut sydämen syketiheys

Hyvin harvinainen: sydämenpysähdys

Verisuonisto

Yleinen: matala verenpaine, korkea verenpaine

Harvinainen: laskimokipu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: hengityskatkos

Melko harvinainen: hikka, veren liiallinen hiilidioksidipitoisuus, kurkunpään kouristus, hengityslama (myös kuolemaan johtanut)

Harvinainen: bronkospasmi, nenäverenvuoto

Hyvin harvinainen: hengityspysähdys, yskä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: allerginen ihottuma, liikkahikoilu

Harvinainen: kutina

Hyvin harvinainen: punoitus, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihasjäykkyys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys, vilunvärietykset, pistoskohdan kipu

Harvinainen: kipu

Hyvin harvinainen: kuume

Vammat ja myrkytykset ja toimenpiteistä johtuvat komplikaatiot

Yleinen: toimenpiteestä johtuva kipu

Melko harvinainen: leikkauksen jälkeinen levottomuus, leikkauksen jälkeinen kiihtyneisyys, anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio

Harvinainen: anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio, toimenpiteen aiheuttama komplikaatio, intubaation aiheuttama henkitorven komplikaatio

Pediatriiset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten odotetaan olevan esiintyvyydeltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavia haittavaikutuksia: Vastasyntyneillä on havaittu usein lievää tai kohtalaista lihasjäykkyyttä, vaikka kliinisissä lääketutkimuksissa oli mukana vain pieni joukko vastasyntyneitä. Vaikeaa jäykkyyttä ja nykimistä voi esiintyä harvemmin ja siihen saattaa liittyä ventilaation tilapäistä heikkenemistä, etenkin suurten alfentaniiliannosten tai laskimoon nopeasti annetun injektion yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Alfentaniilin yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Hengityslamaa saattaa esiintyä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella hengitystaajuuden harvenemisesta apneaan.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee hypoventilaatiota tai apnea, hänelle annetaan happea ja hengitystä tuetaan tai kontrolloidaan tarpeen mukaan. Spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia, käytetään tarpeen mukaan kontrolloimaan hengityslamaa. Tämä ei kuitenkaan sulje pois muiden välittömien toimenpiteiden käyttöä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus. Tämän vuoksi saattaa olla tarpeen antaa lisäannos antagonistia.

Jos hengityksen lamaantumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen anto laskimoon saattaa olla tarpeellista hengityksen tukemiseksi tai kontrolloimiseksi.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja huolehdittava ruumiinlämmön ylläpidosta ja riittävästä nesteiden saamisesta. Jos hypotensio on vakavaa tai jatkuu pitkään, on otettava huomioon hypovolemian mahdollisuus, joka on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit
ATC-koodi: N01AH02 (alfentaniili)

Alfentaniili on tehokas ja lyhytvaikutteinen synteettinen opioidianalgeetti, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia ja joka muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan fentanylä. Alfentaniilin vaikutus alkaa lähes välittömästi laskimonsisäisen annon jälkeen, neljä kertaa nopeammin kuin ekvianalgeettisen fentanylannoksen vaikutus. Maksimaalinen analgeettinen ja hengitystä lamaava vaikutus tapahtuu 1–2 minuutissa (morfiinilla 30 minuuttia).

Alfentaniilin vaikutuksen kesto on vain kolmasosa ekvianalgeettisesta fentanyyliannoksen vaikutuksen kestosta ja on selvästi suhteessa annoksen suuruuteen. Infuusio sopii paremmin yli 60 minuuttia kestäväksi tarkoitettuun analgesiaan. Myös alfentaniilin hengitystä ja keuhkoventilaatiota lamaava vaikutus on lyhyempi kuin fentanyylillä. Useimmissa tapauksissa analgesia kestää pitempään kuin hengityslama. Hengityslaman kesto ja vaikeusaste ovat riippuvaisia annoksen suuruudesta.

Suuret alfentaniiliannokset (> 120 mikrog/kg) saavat aikaan nukahtamisen, ja niitä voidaan käyttää anestesian induktiossa. Induktio on rauhallinen ja kivuton ilman intubaatioon liittyviä verenkierto- ja hormonaalisia stressivasteita.

Kuten muutkin opioidianalgeetit, myös alfentaniili saattaa aiheuttaa annoksen suuruudesta ja antonopeudesta riippuvaa lihasjäykkyyttä, euforiaa, mioosia ja bradykardiaa.

Suurillakaan (> 200 mikrog/kg) alfentaniiliannoksilla ei ole todettu merkittävää histamiinipitoisuuden nousua eikä kliinisiä merkkejä histamiinin vapautumisesta.

Toipuminen on alfentaniilin annon jälkeen nopea ja rauhallinen. Postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua esiintyy harvoin.

Kaikki alfentaniilin vaikutukset voidaan kumota kokonaan ja välittömästi spesifisellä opioidiantagonistilla, naloksonilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Alfentaniili on synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia.

Jakautuminen

Jakautumisen sekventiaaliset puoliintumisajat ovat 0,4–2,2 minuuttia ja 8–32 minuuttia. Alfentaniilin nopea jakautuminen kudoksiin perustuu suurelta osalta sen alhaiseen ionisaatioasteeseen (11 %, kun pH on 7,4). Ilmoitetut kokonaisjakautumistilavuudet ovat 1,27–4,81 litraa (keskitilan jakautumistilavuus) ja 12,1–98,2 litraa (vakaan tilan jakautumistilavuus). Noin 92 % alfentaniilista sitoutuu plasman proteiineihin.

Metabolia

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa maksassa. Vain 1 % alfentaniilista erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit ovat inaktiivisia ja niistä 70–80 % erittyy virtsaan.

Eliminaatio

Alfentaniili eliminoituu nopeasti laskimonsisäisen annon jälkeen. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 83–223 minuuttia. Nuorten potilaiden plasmapuhdistuma on keskimäärin 356 ml/min ja vähenee iän myötä. Vain 1 % alfentaniilista erittyy muuttumattomana virtsaan. Kun vakaa tila on saavutettu infuusion antamisen jälkeen, eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana. Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen potilas herää nopeasti ilman opioidin jälkivaikutuksia.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Lapsista on vähän tietoja. Farmakokineettisten parametrien arvot esitetään seuraavassa taulukossa.

Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatriisilla potilailla			
	t_{1/2β} (h)	Puhdistuma (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Vastasyntyneet keskoset (0-27 vrk) Gestaatioikä 25-40 viikkoa, n = 68	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet (0-27 vrk) Gestaatioikä: 35-41 viikkoa, n = 18	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Imeväis- ja taaperoikäiset 28 vrk–23 kuukautta, n = 34	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Lapset 2–11-vuotiaat, n = 32	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Nuoret 12–14-vuotiaat, n = 3	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6
Huom: Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten tiedot on mainittu keskiarvojen vaihteluvälinä. Vd _{ss} = vakaan tilan jakautumistilavuus, t _{1/2β} = eliminaatiovaiheen puoliintumisaika.			

Vastasyntyneellä alfentaniili on 75-prosenttisesti proteiineihin sitoutuneena, ja sitoutuminen kasvaa lapsilla 85-prosenttiseksi. Alfentaniilin käytöstä lapsille on vähän farmakokineettistä tietoa. Alfentaniili metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymin aktiivisuus on vastasyntyneillä vähäistä ja suurenee syntymän jälkeen siten, että 1 kuukauden iässä se on 30–40 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta.

Maksan vajaatoiminta

Kun alfentaniilia annetaan kerta-annoksena 50 mikrog/kg laskimoon, terminaalinen puoliintumisaika kirroosipotilailla on merkittävästi pidempi kuin verrokkiryhmän potilailla. Jakautumistilavuus pysyy muuttumattomana. Kirroosipotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 18,5 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä on 11,5 %. Tämä vapaan fraktion osuuden suureneminen samalla, kun puhdistuma pienenee verrokkiryhmän arvosta 3,06 ml/min/kg kirroosipotilaiden arvoon 1,60 ml/min/kg, pidentää ja voimistaa alfentaniilin vaikutusta (ks. kohta 4.4.).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden vapaan fraktion jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät eroa terveiden verrokkien vastaavista arvoista. Munuaisten vajaatoimintapotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 12,4–19 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä on 10,3–11 %. Tämän seurauksena alfentaniilin kliininen vaikutus voi voimistua (ks. kohta 4.4.).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Havaitut prekliiniset vaikutukset saatiin paljon suuremmilla annoksilla kuin ihmiselle annettu maksimiannos, joten niiden kliininen merkitys on vähäinen.

Alfentaniililla ei osoitettu olevan mutageenisia ominaisuuksia *in vitro* (Ames-testi) tai *in vivo* (mikrotumatestit ja vallitsevia letaaligeenejä koskevat testit). Rotilla ja kaneilla tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset eivät osoittaneet teratogeenisuutta. Vaikutuksia sikiökuolleisuuteen havaittiin emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, suolahappo (pH:n säätöön) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Kesto aika ennen ensimmäistä avaamista

3 vuotta

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Laimennettu valmiste säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina (ks. kohta 6.6) 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä laimennos on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen

Valmiste on käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Säilytysolosuhteet laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml:n ja 10 ml:n värittömät lasiampullit (tyyppi I)

Väritön 50 ml:n lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa on bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen korkki

Pakkauskoot:

Alkuperäispakkaus sisältää 5 / 10 kpl 2 ml:n ampullia

Alkuperäispakkaus sisältää 5 / 10 kpl 10 ml:n ampullia

Alkuperäispakkaus sisältää 1 / 5 / 10 kpl 50 ml:n injektio pulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Alfentanil Hameln voidaan sekoittaa seuraaviin infuusioliuoksiin pitoisuuksina 25–80 mikrog/ml: 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos, 5-prosenttinen glukosiliuos, 5-prosenttinen glukosii- + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos tai Ringerin laktaattiliuos Tällä tavalla valmistetut liuokset ovat yhteensopivia muovisten infuusiopussien ja antolaitteiden kanssa.

Avatun ampullin tai injektio pullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33296

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2018