

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 alfentaniilihydrokloridihydraattia, 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
- anestesian analgeettisena komponenttina yleisanestesian ylläpidossa

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, tai on odotettua kivuliaampi 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 hengittävillä lapsilla 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. Tarvitavat 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 glukosiliuos, 5-prosenttinen glukosii- + 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos tai Ringerin laktatiliuos.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille 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), bentsodiatsepiiniesilääkitys 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 hengittävillä 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 koneidenkäyttökykyyn

Alfentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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, liikahikoilu

Harvinainen: kutina

Hyvin harvinainen: punoitus, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihasjäykkyys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: väsymys, vilunvärykset, pistoskohdan kipu

Harvinainen: kipu

Hyvin harvinainen: kuume

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot

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 nesteen 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: opioidianestetit

ATC-koodi: N01AH02 (alfentaniili)

Alfentaniili on tehokas ja lyhytvaikutteinen synteettinen opioidianalgeetti, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia ja joka muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan fentanyyliä. Alfentaniilin vaikutus alkaa lähes välittömästi laskimonsisäisen annon jälkeen, neljä kertaa nopeammin kuin ekvianalgeettisen fentanyyliannoksen 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 fentanyyllillä. 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

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

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 injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä 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 pakkauskoost

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

Pakkauskoost:

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 pakkauskoostja 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 gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33296

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.06.2016 / 25.03.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfentanil Hameln 0,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller:

543,8 mikrogram alfentanilhydrokloridhydrat motsvarande 500 mikrogram alfentanil

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

Det här läkemedlet innehåller:

- 7,1 mg (eller 0,31 mmol) natrium per 2 ml ampull, det vill säga i stort sett "natriumfritt".
- 35,4 mg (eller 1,54 mmol) natrium) per 10 ml ampull, vilket motsvarar 2 % av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag på 2 g natrium för vuxen person.
- 177 mg (eller 7,70 mmol) natrium per 50 ml injektionsflaska, vilket motsvarar 9 % av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag på 2 g natrium för vuxen person.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning (pH 4,0–6,0)

Osmolalitet: 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AlfentanilHameln är indicerat för vuxna:

- som ett analgetikum för induktion av anestesi
- som ett komplement för att upprätthålla narkos

På grund av dess snabba och kortvariga effekt används alfentanil som opioidanalgetikum vid korta ingrepp och dagkirurgi, samt som analgetiskt komplement vid medellånga och långa ingrepp, då perioder med ökad smärta kan hanteras med små tilläggsdoser av alfentanil alternativt med justering av infusionshastigheten.

Alfentanil Hameln är indicerat för användning hos nyfödda, spädbarn och barn:

- som opioidanalgetikum tillsammans med ett hypnotikum för att inducera anestesi
- som ett opioidanalgetikum vid narkos samt vid både korta och längre kirurgiska ingrepp

4.2 Dosering och administreringsätt

Alfentanil Hameln bör doseras individuellt med hänsyn till ålder, kroppsvikt, fysisk status, bakomliggande sjukdomstillstånd, annan medicinering samt typ av operation och anestesi.

För att undvika bradykardi bör en liten intravenös dos antikolinergikum ges precis före induktion.

Dosering

Vuxna

För induktion av anestesi

En intravenös bolusdos på 120 mikrogram/kg (17 ml/70 kg) alfentanil inducerar hypnos och analgesi samtidigt som kardiovaskulär stabilitet hos patienter upprätthålls med adekvat muskelavslappning.

För korta ingrepp och användning hos patienter vid dagkirurgi

Små doser alfentanil är lämpliga för mindre, korta men smärtsamma kirurgiska ingrepp och användning hos patienter vid dagkirurgi under förutsättning att bra övervakningsutrustning finns till hands.

En intravenös bolusdos på 7-15 mikrogram/kg (1-2 ml/70 kg) räcker för ingrepp som tar mindre än 10 minuter. Om ingreppet tar längre än 10 minuter kan ytterligare tilläggsdoser på 7-15 mikrogram/kg (1-2 ml/70 kg) ges var 10-15 minuter eller vid behov.

Spontanandning kan i de flesta fall upprätthållas med en dos som inte överskrider 7 mikrogram/kg (1 ml/70 kg) och som injiceras långsamt. Förslag på tilläggsdoser med denna teknik är 3,5 mikrogram/kg (0,5 ml/70 kg).

Postoperativt illamående är oftast relativt kortvarigt och kan enkelt kontrolleras med konventionella metoder.

För medellånga ingrepp

Den initiala intravenösa bolusdosen bör anpassas till beräknad operationstid enligt följande:

Beräknad operationstid i minuter	Alfentanil intravenös bolusdos	
	mikrogram/kg	ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

När ingreppet tar längre tid än beräknat eller smärtsammare än väntat kan analgesin upprätthållas med något av följande:

- tilläggsdoser på 15 mikrogram/kg (2 ml/70 kg) alfentanil vid behov. För att undvika postoperativ andningsdepression bör den sista dosen alfentanil inte ges under de sista 10 minuterna av ingreppet eller
- infusion av alfentanil med en hastighet på 1 mikrogram/kg/minut (0,14 ml/70 kg/minut) fram till 5-10 minuter före beräknat operationslut.

Perioder av mycket smärtsamt stimuli kan enkelt motverkas med små tilläggsdoser alfentanil eller genom att tillfälligt öka infusionshastigheten. När alfentanil används utan lustgas/syrgas eller andra inhalationsanestetika bör underhållsdosen alfentanil ökas.

För längre ingrepp (>2 timmar)

Alfentanil kan användas som analgetikum vid anestesi för långvariga kirurgiska ingrepp, särskilt då snabb extubering är indicerat. Optimal analgetisk effekt och stabilt autonomt tillstånd upprätthålls med en individuellt anpassad initial intravenös dos och genom att justera infusionshastigheten efter graden av kirurgisk stimuli och patientens reaktioner.

Pediatrik population

Utrustning för assisterad ventilation bör finnas till hands för användning hos barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barn andas spontant.

Uppgifter om användning hos barn, särskilt i åldersgruppen 1 månad till 1 år, är begränsade (se avsnitt 5.2).

Nyfödda (0-27 dagar): Farmakokinetiken varierar mycket hos nyfödda, särskilt hos prematura barn. Clearance och proteinbindning är lägre och kan kräva en lägre dos alfentanil. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen alfentanil titreras efter hur barnet svarar på behandlingen.

Spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader): Clearance kan vara högre hos spädbarn och småbarn jämfört med vuxna. För att upprätthålla analgesi kan infusionshastigheten av alfentanil behöva ökas.

Barn (2 - 11 år): Clearance kan vara högre hos barn och infusionshastigheten kan behöva ökas.

Ungdomar: Hos ungdomar är alfentanils farmakokinetik liknande den hos vuxna och ingen särskild dosrekommendation behövs.

Doseringsrekommendationer hos pediatrika patienter

På grund av stor variation hur yngre barn svarar på alfentanil är det svårt att fastställa doseringsrekommendationer för yngre barn. För äldre barn anses en bolusdos på 10-20 mikrogram/kg alfentanil vara lämplig för induktion av anestesi (dvs. som tillägg till propofol eller inhalationsanestesi) eller som analgetikum. Ytterligare bolusdoser på 5-10 mikrogram/kg alfentanil kan ges i lämpliga intervall.

För att upprätthålla analgesi hos barn under operation kan Alfentanil Hameln ges med en infusionshastighet mellan 0,5-2 mikrogram/kg/min. Dosen måste titreras upp eller ned efter den enskilda patientens behov. Vid kombination med ett intravenöst anestetikum rekommenderas en doshastighet på ca 1 mikrogram/kg/min.

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna och muskelrigiditet när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn. Nödvändiga försiktighetsåtgärder beskrivs i avsnitt 4.4.

Äldre och svaga patienter

Den initiala dosen bör reduceras hos äldre (> 65 år) och svaga patienter. Effekten av den initiala dosen bör tas med i beräkningen av tilläggsdoser.

Administreringsätt

Alfentanil Hameln administreras intravenöst som bolusinjektioner (vid korta ingrepp) eller bolusinjektioner kompletterat med tilläggsdoser eller genom infusion (vid långa smärtsamma ingrepp) och bör endast ges av sjukvårdspersonal utbildade i administrering av narkos och hantering av potenta opioiders inverkan på andningsvägarna.

Alfentanil Hameln kan blandas med natriumklorid 0,9 %-lösning, glukos 5 %-lösning, glukos 5 % + natriumklorid 0,9 %-lösning eller Ringer-laktat.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Som för alla potenta opioider:

Andningsdepression är dosrelaterat och kan upphävas med en specifik opioidantagonist såsom naloxon, men ytterligare doser av den senare kan vara nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av opioidantagonisten. Djup analgesi åtföljs av en tydlig andningsdepression och medvetlöshet, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienterna ska därför stå kvar under lämplig övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas till hands. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO₂ och således påverka andningen postoperativt.

Induktion av muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna, kan förekomma, men kan förhindras med följande åtgärder: långsam intravenös injektion (vanligtvis tillräckligt vid låga doser), premedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska ryckningar kan förekomma.

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan inträffa om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika eller om alfentanil kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.

Opioider kan framkalla hypotoni, framför allt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

Snabba bolusinjektioner av opioider bör undvikas till patienter med nedsatt cerebral cirkulation. Hos denna patientgrupp har den övergående sänkningen av medelartärtrycket i vissa fall åtföljts av kortvarig reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av Alfentanil Hameln och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande

läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Alfentanil Hameln samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller med ett tidigare opioidmissbruk kan behöva högre doser.

Doseringen bör minskas hos äldre och försvagade patienter.

Opioider bör titreras med försiktighet till patienter med något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, minskad respiratorisk reserv, alkoholism och nedsatt lever- eller njurfunktion. Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Alfentanil kan vara beroendeframkallande på grund av dess kemiska struktur och morfinliknande egenskaper. När alfentanil endast ges intraoperativt (såsom det avses) som anestetikum är beroendeutveckling inte att förvänta.

Pediatrik population

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn jämfört med användning hos äldre barn och vuxna. På grund av detta bör yngre pediatrika patienter övervakas direkt efter att administreringen av alfentanil påbörjats. Utrustning för assisterad ventilation bör finnas till hands för användning på barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barn andas spontant.

Om alfentanil används hos nyfödda och yngre spädbarn bör samtidig användning av ett muskelrelaxerande medel övervägas på grund av risken för muskelrigiditet. Alla barn bör övervakas tillräckligt länge efter att behandlingen med alfentanil har avslutats för att säkerställa att barnet åter kan andas spontant.

För nyfödda kan en lägre dos av alfentanil vara nödvändig på grund av de farmakokinetiska variationerna. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen alfentanil titreras efter hur barnet svarar på behandlingen (se avsnitt 4.2).

Denna medicinska produkt innehåller natrium

Detta bör beaktas hos patienter som står på en natriumkontrollerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar effekten av alfentanil

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNSdepressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Andra centrala nervsystem (CNS)-dämpande medel

Läkemedel som barbiturater, neuroleptika, allmänbedövande medel och andra icke-selektiva CNS-hämmare (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider.

Vid samtidigt bruk av dessa medel krävs en lägre dos alfentanil än vanligt. Samtidig användning av alfentanil hos patienter med spontanandning kan öka risken för andningsdepression, djup sedering, koma och dödsfall.

Alfentanils inverkan på andra läkemedel

Efter administrering av alfentanil bör dosen av andra CNS-dämpande läkemedel minskas. Detta är särskilt viktigt efter kirurgiska ingrepp, eftersom djup analgesi åtföljs av markant andningsdepression som kan fortsätta eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-dämpande medel såsom bensodiazepiner under denna period kan oproportionerligt öka risken för andningsdepression (se ovan).

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Alfentanil metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 3A4. *In vitro*-data tyder på att potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan hämma metabolismen av alfentanil. Tillgängliga farmakokinetiska data indikerar att metabolismen av alfentanil hämmas av flukonazol, vorikonazol, erytromycin, diltiazem och cimetidin (som är kända cytokrom 450 3A4-hämmare). Detta kan innebära en ökad risk för förlängd eller fördröjd andningsdepression. Samtidig användning av dessa läkemedel kräver specialistvård och särskild observation av patienterna och det kan vara nödvändigt att sänka dosen alfentanil.

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare

Det är vanligtvis rekommenderat att avbryta behandling med MAO-hämmare 2 veckor före eventuella kirurgiska ingrepp eller anestesi.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av alfentanil och ett serotonergt medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Läkemedel vilkas metabolism påverkas av alfentanil

I kombination med alfentanil ökar blodkoncentrationen av propofol med 17 % jämfört med administrering utan alfentanil. Samtidig användning av alfentanil och propofol kan kräva dossänkning av alfentanil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifterna som finns tillgängliga är otillräckliga för att utvärdera de skadliga effekterna hos människor. Inga teratogena eller akuta embryotoxiska effekter har observerats vid djurförsök. Användning av alfentanil under graviditet rekommenderas inte och de möjliga riskerna bör ställas i relation till de eventuella fördelarna innan läkemedlet administreras till gravida patienter.

Intravenös administrering under förlossning (inklusive kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom alfentanil passerar placenta och eftersom fostrets andningscentrum är särskilt känsligt för opioider. Om alfentanil ändå administreras måste utrustning för assisterad ventilation finnas omedelbart tillgängligt vid behov. En opioidantagonist till barnet måste alltid finnas till hands. Halveringstiden för opioidantagonisten kan vara kortare än halveringstiden för alfentanil och därför kan upprepad administrering av opioidantagonisten vara nödvändig.

Amning

Alfentanil kan passera över i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Amning rekommenderas därför inte förrän 24 timmar efter behandling med alfentanil.

Fertilitet

Uppgifterna kring effekterna av alfentanil på manlig eller kvinnlig fertilitet hos människor är begränsade. Djurförsök tyder inte på några direkta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfentanil har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid tidig utskrivning bör patienter få rådet att inte köra eller använda maskiner förrän minst 24 timmar efter administrering.

4.8 Biverkningar

Alfentanils säkerhet utvärderades hos 1 157 personer i 18 kliniska studier. Alfentanil administrerades som anestetiskt induktionsmedel eller som analgetiskt/anestetiskt adjuvans för regional anestesi eller narkos vid korta, medellånga och långa operationer. Dessa personer fick minst en dos alfentanil och utgör säkerhetsdata.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under de kliniska studierna ($\geq 5\%$ incidens) var: illamående (17%), kräkningar (14%), apné (8,6%), bradykardi (5,4%) samt rörelsestörningar (7,9%).

Biverkningar från kliniska studier eller som har rapporterats vid klinisk användning av alfentanil anges enligt följande frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner och urtikaria)

Psykiska störningar

Vanliga: Känsla av välbefinnande och eufori

Sällsynta: agitation, gråt

Mycket sällsynta: desorientering

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: rörelsestörningar, yrsel, sedation, dyskinesi

Mindre vanliga: huvudvärk, somnolens, avsaknad av reaktion på stimuli

Mycket sällsynta: medvetandeförlust (postoperativt), konvulsioner, myokloni

Ögon

Vanliga: synstörning

Mycket sällsynta: mios

Hjärtat

Vanliga: bradykardi, takykardi

Mindre vanliga: arytm, minskad hjärtfrekvens

Mycket sällsynta: hjärtstillestånd

Blodkärl

Vanliga: hypotoni, hypertoni

Sällsynta: vensmärta

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: apné

Mindre vanliga: hicka, hyperkapni, laryngospasm, andningsdepression (även med dödsfall)

Sällsynta: bronkospasm, näsblödning

Mycket sällsynta: andningsstillestånd, hosta

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: allergisk dermatit, hyperhidros

Sällsynta: pruritus

Mycket sällsynta: erytem, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelrigiditet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Vanliga: trötthet, frossa, smärta vid injektionsstället

Mindre vanliga: smärta

Mycket sällsynta: pyrexia

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: smärta vid behandling

Mindre vanliga: postoperativ konfusion, postoperativ agitation, luftvägskomplikationer vid anestesi

Sällsynta: neurologiska komplikationer vid anestesi, komplikationer vid behandling, komplikationer vid endotrakeal intubering

Pediatrisk population

Frekvensen, typen och graden av biverkningar hos barn och ungdomar är liknande de hos vuxna, med undantag för följande:

Lätt till måttlig muskelrigiditet har ofta setts hos nyfödda, dock har endast ett litet antal nyfödda inkluderats i de kliniska studierna. Svår rigiditet och ryckningar kan inträffa i mindre vanliga fall och kan åtföljas av övergående nedsatt andningsförmåga, särskilt vid höga doser alfentanil eller vid snabb intravenös injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av alfentanil manifesteras som en förstärkning av de farmakologiska effekterna. Beroende på individens känslighet kan den kliniska bilden bestämmas främst utifrån graden av andningsdepression, som kan variera från bradypné till apné.

Behandling

Vid hypoventilation eller apné skall andningen assisteras eller kontrolleras och vid behov ges extra syrgastillskott. En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, bör användas enligt indikation för att kontrollera andningsdepressionen. Detta utesluter inte användning av flera omedelbara motåtgärder. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan således behövas.

Om andningsdepressionen förknippas med muskelrigiditet kan en intravenös neuromuskulär blockerare krävas för att underlätta assisterad eller kontrollerad andning.

Patienten bör observeras noggrant och kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag bör bibehållas. Om hypotonin är allvarlig eller om den kvarstår bör risken för hypovolemi övervägas och i förekommande fall kontrolleras med lämplig parenteral vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: opioidanestetika

ATC-kod: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanil är ett potent, korttidsverkande, syntetiskt opioidanalgetikum med μ -agonistiska farmakologiska effekter som är kemiskt besläktad med fentanyl. Vid intravenös tillförsel av alfentanil sätter analgesin in nästan omedelbart; inträdet av effekten uppgår till endast en fjärdedel av den hos en ekvianalgetisk dos fentanyl. Maximal analgetisk och andningsdeprimerande effekt framträder inom 1–2 minuter (jämfört med 30 minuter hos morfin).

Effektens varaktighet hos alfentanil är endast en tredjedel av en ekvianalgetisk dos fentanyl och är tydligt dosrelaterad. För analgesi som varar längre än 60 minuter är infusion att föredra. Dess dämpande effekt på andning och alveolär ventilation är också kortvarigare än hos fentanyl. I de flesta fall varar analgesin längre än andningsdepressionen. Varaktigheten och graden av andningsdepression tenderar att vara dosrelaterad.

Höga doser (>120 mikrogram/kg) alfentanil inducerar sömn och kan användas för narkosinduktion. Induktionen är jämn, smärtfri och fri från kardiovaskulära och hormonella stressgensvar på intubering.

Liksom andra opioidanalgetika kan alfentanil beroende på dos och administreringshastighet orsaka muskelrigiditet, eufori, mios och bradykardi.

Doser på upp till 200 mikrogram/kg alfentanil har inte visat sig orsaka någon signifikant höjning av histaminnivåerna eller klinisk evidens för histaminfrisättning.

Återhämtningen efter administrering av alfentanil är snabb och jämn, med en låg incidens av postoperativt illamående och kräkningar.

Alla alfentanils effekter kan omedelbart och helt reverseras med hjälp av en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alfentanil är en syntetisk opioid med μ -agonistiska farmakologiska effekter.

Distribution

Alfentanil har sekventiella distributionshalveringstider på 0,4–2,2 min och 8–32 min. Den låga graden av jonisering (11 % vid pH = 7,4) bidrar till en snabb men begränsad distribution i vävnaden. Rapporterade distributionsvolym är 1,27–4,81 l (distributionsvolym i centrala kompartementet) och 12,1–98,2 l (distributionsvolym vid steady state). Plasmaproteinbindningen hos alfentanil är cirka 92 %.

Metabolism

Alfentanil metaboliseras främst i levern. Endast 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urin. Metaboliterna är inaktiva och 70–80 % elimineras via urinen.

Eliminering

Alfentanil elimineras snabbt efter intravenös administrering. Halveringstider för terminal eliminering har rapporterats vara 83–223 min. Plasmaclearance hos yngre personer är i genomsnitt 356 ml/min och minskar med åldern. Endast 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urin. När steady state har uppnåtts efter infusion förblir halveringstiden för eliminering oförändrad. Återhämtning sker generellt sett snabbt efter att behandling med alfentanil har avslutats och utan opioida efterverkningar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Data för användning hos barn är begränsad. Värden för farmakokinetiska parametrar presenteras i tabellen nedan.

Farmakokinetiska parametrar för alfentanil hos pediatriska patienter			
	$t_{1/2\beta}$ (timmar)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Prematura nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder 25-40 veckor; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Fullgångna nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder: 35-41 veckor; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Spädbarn och småbarn 28 dagar-23 månader; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Barn 2-11 år; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Ungdomar 12-14 år; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Obs! Data för nyfödda, spädbarn och barn redovisas som intervall av medelvärden.
CL = clearance, Vd_{ss} = distributionsvolym vid steady state, $t_{1/2\beta}$ = halveringstid i elimineringsfas.

Proteinbindningen hos nyfödda är 75 % och ökar hos barn till 85 %. Farmakokinetisk information för användning av alfentanil hos barn är begränsad. Alfentanil metaboliseras av CYP3A4. Aktiviteten av CYP3A4 är låg hos nyfödda men ökar efter födseln för att vid 1 månads ålder nå 30 - 40 % av nivån hos vuxna.

Nedsatt leverfunktion

Efter intravenös administrering av en engångsdos på 50 mikrogram/kg är den terminala halveringstiden signifikant längre hos patienter med levercirros jämfört med kontroller. Distributionsvolymen förblir densamma. Den fria fraktionen av alfentanil ökar hos patienter med levercirros till 18,5 % jämfört med 11,5 % hos kontroller. Denna ökning av den fria fraktionen tillsammans med en minskning i clearance från 3,06 ml/min/kg hos kontroller till 1,60 ml/min/kg hos patienter med levercirros leder till en förlängd och mer uttalad effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Distributionsvolymen och clearance av den fria fraktionen är likartad hos patienter med nedsatt njurfunktion och friska kontroller. Den fria fraktionen alfentanil hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar från 12,4 - 19 % jämfört med 10,3 - 11 % hos kontroller. Detta kan leda till ökning av den kliniska effekten av alfentanil (se avsnitt 4.4).

5.4 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Alfentanil uppvisade inte mutagen potential *in vitro* (Ames test) eller *in vivo* (mikronukleära och dominanta letala gentester). Reproduktionstoxikologiska studier som genomförts på råttor och kaniner uppvisade ingen teratogenicitet. Embryocidala effekter observerades i samband med moderstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före första öppnandet

3 år.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av spädningarna (se avsnitt 6.6) har visats under 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör spädningarna användas direkt.

Om spädningen inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 - 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarhet efter första öppnandet

Produkten bör användas direkt efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda försiktighetsåtgärder gäller vid förvaring.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml och 10 ml färglösa glasampuller (typ I)

50 ml färglösa glasflaskor (typ I) med kork av bromobutylgummi och försegling av aluminium

Förpackningsstorlekar:

Ampuller med 5x2 ml och 10x2 ml

Ampuller med 5x10 ml och 10x10 ml

Injektionsflaskor med 1x50 ml, 5x50 ml och 10x50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Alfentanil Hameln kan spädas med natriumklorid 0,9 %-lösning, glukos 5 %-lösning, glukos 5 % + natriumklorid 0,9 %-lösning eller Ringer-laktat till en koncentration av 25-80 mikrogram/ml. Sådana lösningar är kompatibla med infusionspåsar och infusionsaggregat av plast.

Eventuell oanvänd lösning från öppnade ampuller eller injektionsflaskor ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33296

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-06-23 / 2021-03-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-09-25