

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapifen 0,5 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alfentaniilihydrokloridi vastaten alfentaniilia 0,5 mg/ml

RAPIFEN 2 ml: n ampulli: Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml: n ampullia kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

RAPIFEN 10 ml ampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää 35,4 mg natriumia 10 ml: n ampullia kohden, mikä vastaa 1,8 % WHO: n suosittelemasta 2 g natriumin enimmäisannoksesta aikuiselle.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön injektioneste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rapifenia käytetään aikuisille:

- yleisanestesian induktioaineena
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa ja paikallispuudutuksessa sekä lyhytkestoisissa (bolusinjektio) että pitkäkestoisissa (bolus, jonka lisäksi annetaan lisäannoksia tai infuusio) kirurgisissa toimenpiteissä.

Rapifenia käytetään vastasyntyneille, imeväisikäisille, lapsille ja nuorille

- opioidianalgeettina hypnootin kanssa yleisanestesian induktioon
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Rapifen annetaan bolusinjektioina (lyhytkestoisiin toimenpiteisiin) tai boluksena, jonka lisäksi annetaan lisäannoksia tai infuusio (pitkäkestoisiin kivuliaisiin kirurgisiin toimenpiteisiin).

Nopean ja lyhytkestoisen vaikutuksensa ansiosta Rapifen on erityisen sopiva opioidianalgeetti lyhytkestoisiin toimenpiteisiin ja polikliiniseen kirurgiaan. Se soveltuu hyvin analgeetiksi myös keskipitkiin ja pitkiin toimenpiteisiin, koska kivuliaat kirurgiset ärsykkeet voidaan tavallisesti hoitaa pienillä lisäinjektioilla Rapifenia tai lisäämällä infuusionopeutta hetkeksi.

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön, sekä kirurgisen toimenpiteen ja anestesian laadun ja keston perusteella. Lääke annetaan laskimonsisäisesti (iv). Jatkoannosten määrittämisessä tulee ottaa huomioon aloitusannoksen vaikutus.

Jos leikkauksen jälkeistä pahoinvointia esiintyy, se on yleensä lyhytaikaista ja tavallisesti hoidettavissa

tavanomaisin toimenpitein.

### 1. Käyttö anestesian induktioaineena

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

### 2. Paikallispuudutuksen lisänä ja toimenpiteissä, joissa potilas hengittää spontaanisti

Pienet annokset Rapifenia ovat käyttökelpoisia pienissä, lyhytkestoisissa kirurgisissa polikliinisissä toimenpiteissä sillä edellytyksellä, että saatavilla on kardiopulmonaalinen valvontalaitteisto.

Ventilaatiotuen on oltava saatavilla, mutta spontaani hengitys säilyy useimmissa tapauksissa, kun potilaalle annetaan Rapifenia hitaana injektiona 7 mikrog/kg (1 ml/70 kg) tai vähemmän. Lisäannos tällaisilla potilailla on 3,5 mikrog/kg (0,5 ml/70 kg).

### 3. Nukutusanalgeettina yleisanestesiassa

Rapifenia voidaan käyttää anestesian analgeettisena komponenttina pitkissä leikkauksissa erityisesti silloin, kun tavoitteena on nopea ekstubaatio leikkauksen päätyttyä.

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

Toimenpiteen kesto (min)	Rapifen kerta-annos iv	
	mikrog/kg	ml/70 kg
10–30	20–40	3–6
30–60	40–80	6–12
> 60	80–150	12–20

Toimenpiteen pitkittyessä analgesian ylläpitoon voidaan tarvittaessa antaa 15 mikrog/kg (2 ml/70 kg) suuruisia lisäannoksia. Postoperatiivisen hengityslaman välttämiseksi Rapifenia ei saa antaa toimenpiteen viimeisen kymmenen minuutin aikana. Optimaalinen analgesia ja autonomisen hermoston ja verenkierron stabiilisuus saavutetaan, kun yksilöllisen alkuannoksen jälkeen Rapifenin antamista jatketaan infuusiolla. Infuusion nopeutta 1 mikrog/kg/min (0,14 ml/70 kg/min) säädellään potilaan reaktioiden ja kirurgisen ärsytyksen voimakkuuden mukaan. Infuusio lopetetaan 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen päättymistä. Kipuärsytyksiin voidaan antaa pieni lisäannos tai lisätä hetkeksi infuusionopeutta.

Ylläpitoannoksen on oltava suurempi, kun Rapifenia käytetään ilman ilokaasua ja/tai muuta inhalaatioanesteettia.

#### *Erityispotilasryhmät*

##### *Pediatriset potilaat*

Vastasyntyneen kardiopulmonaalista tilaa ja kipua pitää seurata ja titrata alfentaniiliannos vasteen mukaisesti.

Välineet kaikenikäisten lasten ventilaation avustamiseen on oltava saatavissa myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

## Pediatristen potilaiden annossuositukset

<b>Vastasyntyneiden (0–27 vrk) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Avustettu ventilaatio	8–20 mikrog/kg	0,1–1 mikrog/kg/min
<b>Imeväisikäisten (28 vrk – 23 kk) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Spontaani hengitys	3–5 mikrog/kg 2–3 minuutin välein	0,5 mikrog/kg/min, minkä lisäksi tarvittaessa 3–5 mikrog/kg boluksena
Avustettu ventilaatio	10–20 mikrog/kg	0,5–2 mikrog/kg/min
<b>Lasten (2–11-vuotiaiden) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Avustettu ventilaatio	10–20 mikrog/kg	tarvittaessa 5–10 mikrog/kg boluksena tai 0,5–2 mikrog/kg/min (jos käytetään yhdistelmänä laskimoon annettavan anestesia-aineen kanssa, suositusannos on noin 1 mikrog/kg/min.)
<b>Nuoret (12–17-vuotiaat)</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
	Alfentaniilin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla, joten voidaan noudattaa aikuisten annossuosituksia.	

Vastasyntyneet (0–27 vrk): Vastasyntyneiden, etenkin keskosena syntyneiden, vauvojen farmakokinetiikassa on hyvin suuria eroja. Puhdistuma ja sitoutuminen proteiineihin ovat vähäisempiä kuin imeväisikäisillä, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla, joten saattaa olla tarpeen käyttää pienempää Rapifen-annosta. Vastasyntyneiden kardiopulmonaalista tilaa ja kipua on seurattava, ja Rapifen-annos on titrattava vasteen mukaan.

Imeväisikäiset (28 vrk – 23 kk): Imeväisikäisten puhdistuma saattaa olla suurempi kuin aikuisten puhdistuma. Rapifenin infuusionopeutta saattaa olla analgesian ylläpitovaiheessa tarpeen lisätä nuorten ja aikuisten infuusionopeuteen verrattuna.

Lapset (2–11-vuotiaat): Lasten puhdistuma saattaa olla suurempi, joten infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä nuorten ja aikuisten infuusionopeuteen verrattuna.

Nuoret (12–17-vuotiaat): Rapifenin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla eivätkä erityiset annosmuutokset ole tarpeen.

Kun Rapifenia annetaan vastasyntyneille ja hyvin nuorille lapsille, hengityskomplikaatioiden ja lihasjäykkyyden riski saattaa olla suurempi. Tarvittavat varotoimet kuvataan kohdassa 4.4.

### *Iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat*

Iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) ja huonokuntoisten potilaiden aloitusannoksen pitää olla pienempi. Lisäannokset pitää määrittellä aloitusannoksen vaikutuksen perusteella.

## 4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys alfentaniilille, muille opioidianalgeeteille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

##### *Hengityslama*

Kuten muutkin tehokkaat opioidit, alfentaniili aiheuttaa annoksesta riippuvaista hengityksen lamaantumista. Hengityslama voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (naloksoni), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin ko. antagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama ja tajunnan menetys, joka voi kestää tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tämän takia potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa ja elvytyslaitteet sekä opioidiantagonistit valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO<sub>2</sub>-vastetta- ja siten vaikuttaa postoperatiiviseen hengitykseen.

##### *Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:*

Rapifenin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Rapifen-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 myös tärkeää tiedottaa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

##### *Lihaskäykyys*

Alfentaniili voi aiheuttaa lihaskäykyä, jota voi esiintyä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan kuitenkin välttää seuraavin toimenpitein: hidas iv-injektio (tavallisesti riittävä keino pienten annosten yhteydessä), bentsodiatsepiiniesilääkitys ja lihassrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

##### *Sydänsairaus*

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

##### *Erityiset annostukseen vaikuttavat tilat*

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

Opioidien bolusannoksen nopeaa injektiota on vältettävä potilailla, joilla on häiriintynyt aivoverenkierto tai aivopaineen kohoamisen riski. Tällaisilla potilailla ohimenevään keskivaltimopaineen laskuun on liittynyt lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Jatkuvassa opioidihoidossa olevat potilaat tai opioidien väärinkäyttäjät voivat tarvita normaalia suurempia annoksia.

Annosta on pienennettävä vanhuksilla tai heikkokuntoisilla potilailla. Annostuksessa on muiden opioidien tavoin oltava erityisen varovainen sellaisilla potilailla, joilla on jokin seuraavista tautitiloista: kontrolloimaton hypotyroidismi, keuhkosairaus, vähentynyt hengitysreservi, alkoholismi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista monitorointia.

##### *Huumeriippuvuus ja väärinkäytön mahdollisuus*

Alfentaniilin toistuvan annostelun yhteydessä potilaille voi kehittyä sietokykyä ja fyysistä riippuvuutta. Fyysinen riippuvuus voi aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita äkillisen hoidon lopettamisen

tai opioidien merkittävän annoksen pienentämisen jälkeen.

Alfentaniilin väärinkäyttö on mahdollista samalla tavoin kuin muidenkin opioidiagonistien. Rapifenin väärinkäyttö tai tahallinen väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Henkilöitä, joiden opioidien väärinkäytön riski on tavallista suurempi, voidaan silti hoitaa Rapifenilla asianmukaisesti.

Vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymä

Opioidien käyttöön raskauden aikana ja vastasyntyneisiin voi liittyä vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymän lisääntynyt riski (ks. Raskaus, kohta 4.6).

#### Pediatriset potilaat

Kun Rapifenia annetaan vastasyntyneille ja hyvin nuorille lapsille, hengityskomplikaatioiden riski saattaa olla suurempi verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin. Nuorten pediatristen potilaiden seuranta on tästä syystä aloitettava heti, kun Rapifenin antaminen aloitetaan. Välineet kaikenikäisten lasten ventilaation avustamiseen on oltava saatavissa myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Jos Rapifenia annetaan vastasyntyneille ja nuorille imeväisikäisille, lihasrelaksantin antamista samanaikaisesti on harkittava, koska on olemassa lihasjäykkyyden riski. Kaikkia lapsia on seurattava riittävän pitkään Rapifen-hoidon loppumisen jälkeen, jotta varmistetaan spontaanin hengityksen palautuminen.

Vastasyntyneiden vauvojen farmakokinetiikka on vaihteleva, joten pienempi Rapifen-annos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneitä on seurattava tarkoin, ja Rapifen-annos on titrattava vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

#### *Opioidien aiheuttama hyperalgesia*

Opioidien aiheuttama hyperalgesia (OIH) on paradoksaalinen vaste opioidille, erityisesti silloin, kun niitä käytetään suurina annoksina tai jatkuvasti, jossa kivun havaitseminen on lisääntynyt vakaasta tai lisääntyneestä opioidialtistuksesta huolimatta. Se eroaa sietokyvystä, jossa tarvitaan suurempia opioidiannoksia saman kipua lievittävän vaikutuksen saavuttamiseksi tai toistuvan kivun hoitoon. Opioidien aiheuttaman hyperalgesian oireisiin kuuluvat lisääntynyt kipu, yleistynyt kipu (eli kipu, joka ei liity tiettyyn alueeseen) tai tavallisten (tavallisesti kipua aiheuttamattomien) ärsykkeiden aiheuttama kipu (allodynia) ilman näyttöä taudin etenemisestä. Opioidiannosta on pienennettävä tai lääkkeen käyttö on lopetettava vähitellen mahdollisuuksien mukaan silloin, kun epäillään opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa.

RAPIFEN 2 ml: n ampulli: Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml: n ampullia kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

RAPIFEN 10 ml ampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää 35,4 mg natriumia 10 ml: n ampullia kohden, mikä vastaa 1,8 % WHO: n suosittelemasta 2 g natriumin enimmäisannoksesta aikuiselle.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Muiden lääkkeiden vaikutus alfentaniiliin*

##### *Keskushermostoa lamaavat lääkkeet*

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa. Rapifen-annoksen on oltava tavallista pienempi näitä keskushermostoa lamaavia lääkkeitä saaneille potilaille. Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, voimakkaan sedaation, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

#### *Sytokromi P450 3A4 -entsyymin (CYP3A4:n) estäjät*

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että potentit sytokromi P450 3A4 -entsyymin inhibiittorit (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää alfentaniilin metaboliaa.

Humaanifarmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi ja simetidiini (tunnettuja sytokromi P450 3A4 -entsyymin inhibiittoreita) inhiboivat alfentaniilin metaboliaa. Tällöin pitkittyneen tai myöhemmin alkavan hengityslaman vaara voi olla lisääntynyt. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö edellyttää potilaan erityistä seurantaa ja tarkkailua, erityisesti Rapifenin annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista.

#### *Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)*

Tavallisesti suositellaan, että MAO:n estäjien käyttö lopetetaan kaksi viikkoa ennen kirurgista tai muuta anestesiaa vaativaa toimenpidettä.

#### *Serotonergiset lääkkeet*

Alfentaniilin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkeaineen, kuten SSRI-lääkkeen, SNRI-lääkkeen tai MAO:n estäjän, kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

#### *Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin*

Rapifenin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta tulee pienentää. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska voimakkaaseen analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa, joka voi pitkittyä tai uusiutua leikkauksen jälkeen. Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, käyttö tänä ajanjaksona saattaa suhteettomasti suurentaa hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.4).

#### *Alfentaniilin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan*

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

## **4.6 He delmällisyy s, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Vaikka eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä tai sikiöön kohdistuvia akuutteja toksisia vaikutuksia, alfentaniilista ei ole olemassa tarpeeksi tietoa, jotta sen vaikutuksia ihmisellä voitaisiin arvioida luotettavasti. Katso kohta 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Tämän vuoksi raskaana olevia potilaita hoidettaessa on harkittava tarkoin alfentaniilihoidon mahdollisesti tuomat riskit ja edut ennen lääkkeen antamista.

Opioidien käyttö raskauden aikana voi johtaa vastasyntyneiden huumeriippuvuuteen ja siten vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymään.

Rapifenia ei suositella annettavaksi laskimoon synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata vastasyntyneen spontaania hengitystä. Jos Rapifenia kuitenkin annetaan, välineiden sekä äidin että lapsen ventilaation avustamiseen on oltava tarvittaessa heti saatavissa. Lapselle on aina oltava saatavissa opioidiantagonisti. Opioidiantagonistin puoliintumisaika saattaa olla lyhyempi kuin alfentaniilin puoliintumisaika, joten opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen.

### Imetys

Alfentaniili saattaa erittyä äidinmaitoon. Tämän vuoksi imettäminen tai erittyneen maidon käyttäminen ei ole suotavaa 24 tuntiin lääkkeen antamisesta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Rapifenin turvallisuutta arvioitiin 18 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 157 potilasta. Rapifenia annettiin nukutusaineena anestesian aiheuttamiseksi tai paikallispuudutuksen tai yleisanestesian analgeettisena/anesteettisena lisälääkkeenä lyhytkestoisissa, keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä. Potilaat saivat vähintään yhden Rapifen-annoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys  $\geq 5\%$ ) olivat (esiintyvyys merkitty sulkuihin) pahoinvointi (17,0 %), oksentelu (14,0 %), hengityskatkos (8,6 %), liikehäiriö (7,9 %) ja bradykardia (5,4 %).

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Rapifenin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat. 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 tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Tuntematon
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys (anafylaktinen reaktio, anafylaktoidi reaktio ja nokkosihottuma)
Psykkiset häiriöt		Hyvänolontunne		Levottomuus, itkuisuus	Sekavuus
Hermosto		Liikehäiriö, heitehuimaus, sedaatio, dyskinesia	Päänsärky, uneliaisuus, reagoimattomuus ärsykkeisiin		Tajunnanmenetys (leikkauksen jälkeen), kouristukset, lihasnykäykset
Silmät		Näköhäiriö			Mioosi
Sydän		Bradykardia, takykardia	Rytmihäiriö, alentunut sydämen syketiheys		Sydämenpysähdys

<b>Verisuonisto</b>		Matala verenpaine, korkea verenpaine, verenpaineen lasku, verenpaineen kohoaminen		Laskimokipu	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengityskatkos	Hikka, veren hiilidioksidin runsaus, kurkunpään kouristus, hengityslama (myös kuolemaan johtanut)	Bronkospasmi, nenäverenvuoto	Hengityspysähdys, yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, oksentelu				
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Allerginen ihottuma, liikkahikoilu	Kutina	Punoitus, ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihäsjäykkyys			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Vilunväristykset, pistoskohdan kipu, väsymys	Kipu		Kuume
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		Toimenpiteestä johtuva kipu	Leikkauksen jälkeinen levottomuus, anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen sekavuus	Anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio, toimenpiteen aiheuttama komplikaatio, intubaation aiheuttama henkitorven komplikaatio	

### Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintyvyyden, luonteen ja vaikeusasteen odotetaan olevan samat kuin aikuisilla seuraavia lukuun ottamatta:

Vastasyntyneillä on havaittu usein lievää tai kohtalaista lihasjäykkyyttä, vaikka klinisissä lääketutkimuksissa oli mukana vain pieni joukko vastasyntyneitä. Vaikeaa jäykkyyttä ja nykimistä voi esiintyä harvemmin ja siihen saattaa liittyä ventilaation tilapäistä heikkenemistä, etenkin suurten Rapifen-annosten tai laskimoon nopeasti annetun injektion yhteydessä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.



Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

##### *Oireet ja merkit*

Rapifen-yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Hengityslamaa saattaa esiintyä, jolloin sen vaikeusaste voi vaihdella hengitystajajuuden harvenemisesta apneaan.

##### *Hoito*

Jos potilaalla on hypoventilaatiota tai apnea, hänelle annetaan happea ja hengitystä tuetaan tarpeen mukaan. Spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia, käytetään tarpeen mukaan kontrolloimaan hengityslamaa, mikä ei kuitenkaan sulje pois muiden välittömämpien vastatoimien käyttöä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus, minkä vuoksi saattaa olla tarpeellista antaa lisäannos antagonistia.

Jos hengityksen lamaanumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, perifeerisen lihasrelaksantin anto saattaa helpottaa oireita.

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

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Rapifen on steriili, säilöntäaineeton, isotoninen alfentaniilihydrokloridia sisältävä vesiliuos.

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit. ATC-koodi: N01AH02

Alfentaniili on tehokas, nopea- ja lyhytvaikutteinen opioidianalgeetti, 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. Alfentaniilin hengitystä ja keuhkoventilaatiota lamaava vaikutus on myös lyhyempi kuin fentanyyllillä. Useimmissa tapauksissa analgesia kestää kauemmin 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) alfentaniililannoksilla ei ole todettu merkittävää histamiinipitoisuuden nousua eikä kliinisiä merkkejä histamiinin vapautumisesta.

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

Kaikki alfentaniilin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, naloksonilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Alfentaniili on synteettinen opioidi, jolla on  $\mu$ -agonistisia vaikutuksia ja sitä käytetään ainoastaan laskimonsisäisesti.

### Jakautuminen

Jakautumisen sekventiaaliset puoliintumisaikat ovat 0,4–2,2 minuuttia ja 8–32 minuuttia. Alfentaniilin nopea jakautuminen perustuu suurelta osalta sen alhaiseen ionisaatioasteeseen (11 % pH 7,4:ssä). Raportoidut kokonaisjakautumistilavuudet ovat 1,27–4,81 l/kg (keskitilan jakautumistilavuus) ja 12,1–98,2 l/kg (vakaan tilan jakautumistilavuus). Noin 92 % alfentaniilista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Alfentaniili eliminoituu nopeasti laskimonsisäisen annon jälkeen. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 83–223 minuuttia. Alle 40-vuotiaiden potilaiden plasmapuhdistuma on keskimäärin 356 ml/min ja se lisääntyy 40 ikävuoden jälkeen kymmenessä vuodessa noin 8 %. Vain 1 % alfentaniilista löytyy muuttumattomana virtsassa. Kun vakaa tila on saavutettu infuusiolla, eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana.

Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen potilas herää nopeasti ilman opioidin jälkivaikutuksia.

### *Erityisryhmät*

#### *Pediatriset potilaat*

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

<b>Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla</b>			
	<b><math>t_{1/2\beta}</math> (h)</b>	<b>Puhdistuma (ml/kg/min)</b>	<b><math>V_{dss}</math> (l/kg)</b>
Vastasyntyneet keskoset (0–27 vrk) Gestaatioikä 25–40 viikkoa, <b><i>n</i> = 68</b>	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (0–27 vrk) Gestaatioikä: 35–41 viikkoa, <b><i>n</i> = 18</b>	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Imeväis- ja taaperoikäiset 28 vrk – 23 kuukautta, <b><i>n</i> = 34</b>	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Lapset 2–11-vuotiaat, <b><i>n</i> = 32</b>	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Nuoret 12–14-vuotiaat, <b><i>n</i> = 3</b>	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6

Huom: Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten tiedot on mainittu keskiarvojen vaihteluvälinä.  
 $V_{dss}$  = vakaan tilan jakautumistilavuus,  $t_{1/2\beta}$  = 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. CYP3A4:n aktiivisuus lisääntyy edelleen siten, että 6 kuukauden iässä se on 45 % ja 12 kuukauden iässä 80 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta ja saavuttaa aikuisilla todettavan aktiivisuuden 6 vuoden iässä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kun alfentaniilia annetaan kerta-annoksena 50 mikrog/kg laskimoon, terminaalinen puoliintumisaika kirroosipotilailla on merkittävästi pidempi verrokkiryhmään verrattuna. Jakautumistilavuus säilyy muuttumattomana. Kirroosipotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 18,5 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä kasvaa 11,5 %:iin. Tämä vapaan fraktion osuuden suureneminen samalla, kun puhdistuma pienenee verrokkiryhmän arvosta 3,06 ml/min/kg kirroosipotilailla 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 %, kun osuus verrokkiryhmässä kasvaa 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.

Tulokset kerta-annoksella ja toistetuilla annoksilla tehdyistä toksisuustutkimuksista, lisääntymistutkimuksista, mutageenisuustutkimuksista ja muista erityistutkimuksista osoittivat, että alfentaniili oli hyvin siedetty ja turvallisuusmarginaali oli suuri, kun sitä verrattiin eläinten ED<sub>50</sub>-arvoon ja erilaisiin tutkittuihin kliinisiin annoksiin. Toksisuutta ja kuolleisuutta havaittiin näissä eläinmalleissa yleensä vain suurilla annoksilla, jotka ylittivät suositellun kliinisen annosvälin (2,6–83-kertaisesti), tai ne aiheutuivat valmisteen farmakologisten vaikutusten korostumisesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.  
Infuusionesteisiin laimennetut liuokset on käytettävä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

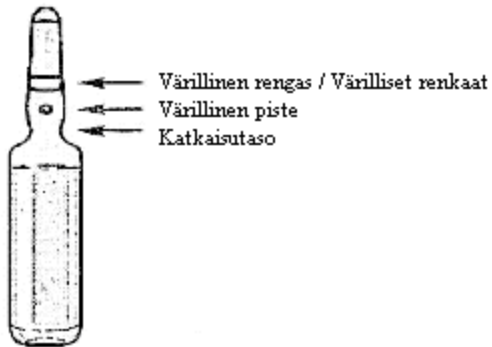
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiampulli, tyyppi I  
5 x 2 ml  
5 x 10 ml

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rapifen 0,5 mg/ml injektioneste voidaan sekoittaa natriumkloridi- tai glukoosi-infuusioihin. Liuokset on käytettävä välittömästi.  
Käytä suojakäsineitä ampullia avatessasi.



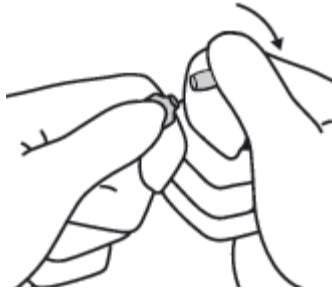
Pidä ampullia peukalon ja etusormen välissä niin, että ampullin kärki jää vapaaksi.



Tartu toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä niin, että ampullin kaula on etusormeaa vasten ja peukalo värillisessä pisteessä ja värillisten renkaiden/värillisen renkaan päällä.



Pidä peukalo pisteen päällä ja katkaise ampullin kaula terävällä liikkeellä. Pidä samalla toisella kädellä tiukasti kiinni ampullin alaosasta.



Jos valmistetta pääsee vahingossa iholle, altistunut alue on hoidettava huuhtelemalla se vedellä. Vältä saippuan, alkoholin ja muiden puhdistusaineiden käyttöä, koska siitä saattaa aiheutua kemiallisia tai fysikaalisia hankaumia ihoon.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 , 2252 TR  
Voorschoten  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9427

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.1987 /5.6.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.08.2021