

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin 1 ml liuosta sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mikrogrammaa alfentaniilia.
Kukin 2 ml:n ampulli sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg alfentaniilia.
Kukin 10 ml:n ampulli sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg alfentaniilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium (ks. kohta 4.4.)

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 7,1 mg natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 35,4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuksen pH on 4,0–6,0.

Osmolaliteetti on noin 270–310 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alfentaniili Kalceksia käytetään aikuisille:

- analgeettina anestesian induktiossa ja/tai yleisanestesian ylläpitämiseen.

Alfentanil Kalceksia käytetään vastasyntyneille, imeväisikäisille, lapsille ja alle 18-vuoden ikäisille nuorille

- opioidianalgeettina hypnoottisen aineen kanssa anestesian induktioon
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa sekä lyhyt- että pitkäkestoissa kirurgisissa toimenpiteissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alfentaniilin annostus on yksilöitävä potilaan iän, ruumiinpainon, terveydentilan, perussairauksien, muiden lääkkeiden käytön sekä leikkauksen ja anestesian tyyppin mukaan.

Aikuiset potilaat

Tavanomainen suositeltu annostusohjelma on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Tavanomainen suositeltu annostusohjelma

<i>Aikuiset</i>	<i>Aloituseros</i>	<i>Lisäannos</i>
Spontaani hengitys	500 mikrog (1 ml)	250 mikrog (0,5 ml)
Avustettu ventilaatio	30–50 mikrog/kg	15 mikrog/kg

- *Lyhytkestoiset toimenpiteet ja polikliininen kirurgia*

Spontaanisti hengittäville potilaille aloitusbolus tulee antaa hitaasti, noin 30 sekunnin aikana (laimentaminen on ehkä tarpeen).

Kun aikuiselle, esilääkitsemättömälle potilaalle on annettu laskimoon 500 mikrog (1 ml) alfentaniilia, voidaan olettaa, että sen vaikutus saavuttaa huippunsa 90 sekunnissa ja analgeettinen vaikutus kestää 5-10 minuuttia.

- *Keskipitkäkestoiset ja pitkäkestoiset toimenpiteet*

Voimakkaammat kipuärsytysjaksot voidaan hoitaa toistetuilla 250 mikrog (0,5 ml) alfentaniiliannoksilla. Pitkäkestoiset toimenpiteet vaativat lisäannostelua.

Viimeinen alfentaniiliannos avustettua ventilaatiota saaville potilaille tulee antaa viimeistään 10 minuuttia ennen leikkauksen loppua postoperatiivisen hengityslaman välttämiseksi.

Pitkäkestoisissa toimenpiteissä avustettua ventilaatiota saaville potilaille voidaan antaa alfentaniilia infuusiona nopeudella 0,5-1 mikrog/kg/minuutti. Riittävät alfentaniilin plasmapitoisuudet voidaan saavuttaa nopeasti vain, jos tätä infuusiota edeltää 50-100 mikrog/kg latausannos, joka annetaan boluksena tai 10 minuutin kestoisena nopeana infuusiona.

Pienemmät annokset saattavat olla riittäviä, esimerkiksi silloin, kun anestesian lisänä käytetään muita lääkkeitä.

Infuusio on lopetettava viimeistään 30 minuuttia ennen leikkauksen arvioitua päättymistä.

Infuusionopeuden lisääminen sattaa pitkittää toipumista. Anestesian lisänä, mikäli se on tarpeen kipuärsytysjaksojen aikana, on parhaita antaa ylimääräisiä bolusannoksia alfentaniilia (500 mikrog - 1 mg, vastaten 1-2 ml) tai alhaisia pitoisuuksia haihtuvaa ainetta lyhyinä jaksoina.

Vaikeasti palovammaisille potilaille on esim. sidosten vaihtamisen yhteydessä annettu latausannoksena 18-28 mikrog/kg/min jopa 30 minuutin ajan ilman mekaanisen ventilaation tarvetta.

Sydänleikkauksissa, joissa alfentaniilia on käytetty ainoana anesteettina, sitä on käytetty annoksilla 12-50 mg/tunti.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Välineet hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla kaikenikäisille lapsille, myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Lääkkeen käytöstä lapsilla, etenkin 1-12 kk:n ikäisillä, on vain rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.2).

- Vastasyntyneet (0-27 vrk): Farmakokinetiikka vastasyntyneillä vauvoilla, etenkin keskosina syntyneillä, on hyvin vaihteleva. Puhdistuma ja sitoutuminen proteiineihin ovat vähäisempiä, joten pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneiden tilaa on seurattava tarkasti, ja alfentaniiliannos on titrattava vasteen mukaan.
- Imeväis- ja taaperoikäiset (28 vrk-23 kk): Puhdistuma saattaa olla suurempi imeväisillä ja

taaperoikäisillä lapsilla kuin aikuisilla. Alfentaniilin infuusionopeutta saatetaan joutua lisäämään analgesian ylläpitämiseksi.

- Lapset (2-11-vuotiaat): Puhdistuma saattaa olla hieman suurempi lapsilla, joten infuusionopeutta saatetaan joutua lisäämään.
- Nuoret: Alfentaniilin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla eivätkä erityiset annossuosituksen ole tarpeen.

Annossuositukset pediatrialle potilaille

Pieniä lapsia koskevien annossuositusten antaminen on vaikeaa, koska heidän vasteessaan alfentaniilille on suuria vaihteluja. Vanhemmille lapsille tarkoituksenmukaiseksi annokseksi katsotaan bolusannos 10-20 mikrog/kg anestesian induktioon (eli propofolin tai inhalaatioanesteetin lisänä) tai analgeettina. Lisäboluksia 5-10 mikrog/kg alfentaniilia voidaan antaa tarkoituksenmukaisin väliajoin.

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

Hengityskomplikaatioiden ja lihasjäykkyyden riski saattaa olla suurempi, kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja hyvin pienille lapsille. Tarvittavat varotoimet on selostettu kohdassa 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Pienemmät annokset voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.4, Erityistä huomioitavaa annostelussa, ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Alfentaniilin puhdistuma ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Vapaa fraktio on kuitenkin suurempi, ja siksi pienemmät annokset voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.4, Erityistä huomioitavaa annostelussa, ja kohta 5.2).

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat

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

Potilaat, joilla on samanaikainen komorbiditeetti

Alfentaniili tulee titrata varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- kontrolloimaton kilpirauhasen vajaatoiminta
- keuhkosairaus, erityisesti jos hengitysreservi on vähentynyt
- alkoholismi tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista tarkkailua.

Antotapa

Laskimoon.

Alfentaniil Kalceks annetaan bolusinjektiona (lyhytkestoiset toimenpiteet) tai lisäannoksilla täydennettävänä boluksena tai infuusiona (pitkäkestoiset kivuliaat toimenpiteet).

Alfentaniilin saavat antaa vain yleisanestesia-aineiden antamiseen ja voimakkaiden opioidien hengitysvaikutuksiin perehtyneet henkilöt.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille opioideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Hengityslama on annosriippuvaista ja se voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (naloksoni). Naloksonia saatetaan tarvita useita annoksia, sillä hengityslama voi kestää opioidiantagonistin vaikutusta pidempään. 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. Elvytyslaitteiden ja opioidiantagonistien on oltava valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan CO₂-vastetta ja vaikuttaa siten postoperatiiviseen hengitykseen.

Lihaspöyryys

Lihaspöyryyttä, joka voi ulottua myös rintakehän lihaksiin, voi esiintyä ja se voi johtaa hengityslamaan. Tämä voidaan välttää antamalla lääke hitaana injektiona laskimoon (yleensä riittävä keino pienien annosten yhteydessä), antamalla esilääkityksenä bentsodiatsepiineja ja käyttämällä lihasrelaksanteja. Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

Myasthenia gravis

Alfentaniili voi aiheuttaa lihaspöyryyttä laskimoon antamisen jälkeen, ja tällöin on tarpeen käyttää lihasrelaksanteja. Sen vuoksi alfentaniilia ei saa käyttää myasthenia gravis -potilaille, sillä lihasrelaksanttien käyttö ei sovi näille potilaille.

Sydänsairaus

Sydämen harvalyöntisyyttä ja mahdollinen sydämenpysähdys voi ilmetä, jos potilaalle on annettu liian pieni annos antikolinergia tai jos alfentaniilia annetaan yhdessä ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Sydämen harvalyöntisyyttä voidaan hoitaa atropiinilla.

Erityistä huomioitavaa annostelussa

Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Induktioannoksia on säädettävä, ja ne tulee antaa hitaasti sydämen ja verenkiertoelimestön toiminnan lamaantumisen välttämiseksi. Vakaata valtimopainetta on ylläpidettävä asianmukaisin toimin.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kallon ja aivojen vamma ja kohonnut kallonsisäinen paine. Opioidien bolusannoksen nopeaa injisoimista on vältettävä potilailla, joiden aivojen verenvirtaus on heikentynyt. Tällaisilla potilailla ohimenevään valtimopaineen laskuun voi liittyä lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Alfentaniili tulee titrata varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- kontrolloimaton kilpirauhasen vajaatoiminta
- keuhkosairaus, erityisesti jos hengitysreservi on vähentynyt
- alkoholismi tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista tarkkailua.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ahtauttava keuhkosairaus tai hengityslama (jos potilasta ei ventiloida).

Potilaita on neuvottava keskeyttämään monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät 2 viikkoa ennen leikkausta (ks. kohta 4.5).

Riippuvuus

Alfentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta kemiallisen rakenteensa ja morfiinia muistuttavien ominaisuuksien vuoksi. Kun alfentaniilia annetaan ainoastaan leikkauksen aikana (aiotulla tavalla) anestesia-aineena, riippuvuutta ei ole odotettavissa.

Iäkkäät potilaat

Annosta tulee pienentää, kun kyseessä ovat iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja hyvin pienille lapsille, hengityskomplikaatioiden riski saattaa olla suurempi verrattuna isompiin lapsiin ja aikuisiin. Tästä syystä pienempien lasten tarkkailu on aloitettava heti, kun alfentaniilin antaminen aloitetaan. Välineet hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla kaikenikäisille lapsille, myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Jos alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja imeväisikäisille, on harkittava lihasrelaksanttien samanaikaista käyttöä alfentaniilin kanssa, koska on olemassa lihasjäykkyyden riski. Kaikkia lapsia on tarkkailtava riittävän pitkään alfentaniilihoidon päättymisen jälkeen, jotta varmistetaan spontaanin hengityksen palautuminen.

Pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen vastasyntyneille, koska farmakokinetiikka on vaihteleva. Vastasyntyneitä on tarkkailtava huolellisesti, ja alfentaniiliannos on titrattava lapsen vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Jos liuosta annetaan suurina määrinä (esim. yli 6,5 ml, mikä vastaa yli 1 mmol natriumia), seuraavat seikat on otettava huomioon: Tämä lääkevalmiste sisältää 3,54 mg natriumia yhtä liuoksen millilitraa kohden, mikä vastaa 0,18 %:a WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäissaannista, 2 g natriumia päivässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus alfentaniiliin

Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit, antipsykootit (neuroleptit), yleisanestesia-aineet ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) voivat voimistaa opioidien hengitystä lamaavaa vaikutusta.

Kun potilas on saanut tällaisia lääkkeitä, alfentaniili on annettava tavallista pienempänä annoksena. Vastaaavasti keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostuksen on oltava pienempi alfentaniilin antamisen jälkeen.

Alfentaniilin samanaikainen käyttö spontaanisti hengittäville potilaille voi lisätä hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.

CYP3A4:n estäjät (sytokromi P450 3A4 -entsyymi)

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. In vitro -tiedot viittaavat siihen, että potentit sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää alfentaniilin metaboliaa. Farmakokineettiset tiedot ihmisiltä viittaavat siihen, että flukonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi ja simetidiini (tunnettuja sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjiä) estävät alfentaniilin metaboliaa. Näiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi myös lisätä pitkittyneen tai myöhemmin alkavan hengityslaman riskiä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti. Alfentaniiliannoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

MAO:n estäjät tulee keskeyttää kaksi viikkoa ennen kirurgisia tai anesteettisia toimenpiteitä (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkkeet

Alfentaniilin anto samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kanssa voi lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä. Serotonergisiin lääkkeisiin kuuluvat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät.

Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin

Alfentaniilin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostusta tulee pienentää. Se on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, sillä syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama, joka voi jatkua tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Jos tänä aikana annetaan keskushermostoa lamaavaa lääkettä, esim. bentsodiatsepiinia, hengityslaman riski voi nousta suhteettomasti.

Alfentaniilin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan

Kun propofolia käytetään yhdessä alfentaniilin kanssa, propofolin pitoisuus veressä on 17 % suurempi kuin ilman alfentaniilia. Alfentaniilin ja propofolin samanaikainen käyttö saattaa edellyttää pienempää alfentaniiliannosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Siitä huolimatta, että teratogeenisiä tai akuutteja embryotoksisia vaikutuksia ei ole havaittu eläinkokeissa, saatavilla olevat tiedot eivät riitä haittojen arviointiin ihmisellä. Siksi on välttämätöntä harkita tarkoin mahdolliset riskit ja hyödyt ennen Alfentanil Kalceksin antoa raskaana oleville potilaille.

Alfentanil Kalceksia ei suositella annettavaksi laskimoon synnytyksen (eikä keisarinleikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata vastasyntyneen spontaania hengitystä. Jos Alfentanil Kalceksia kuitenkin annetaan, hengityksen avustamisen välineiden on oltava välittömästi saatavilla sen varalta, että äiti ja lapsi tarvitsevat ventilaatiota. Lapselle on aina oltava saatavissa opioidiantagonisti. Opioidiantagonistin puoliintumisaika saattaa olla alfentaniilin puoliintumisaikaa lyhyempi. Tästä syystä opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Alfentaniili erittyy rintamaitoon. Siksi rintaruokinta tai kerätyn rintamaidon käyttö ei ole suositeltavaa ensimmäisten 24 tunnin aikana alfentaniilin antamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa alfentaniilin vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on suositeltavaa olla ajamatta tai käyttämättä koneita vähintään 24 tunnin ajan alfentaniilin antamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Alfentaniilin turvallisuutta arvioitiin 18 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 157 tutkittavaa. Alfentaniilia annettiin anestesian induktioon tai analgeettina / anesteettisena lisälääkkeenä paikallisessa tai yleisanestesiassa lyhytkestoisissa, keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä. Tutkittavat saivat vähintään yhden alfentaniiliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot.

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

Seuraavassa taulukossa esitetään alfentaniilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu joko kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktoidi reaktio, urtikaria
Psyykkiset häiriöt Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Euforia Levottomuus, itkuisuus Ajan ja paikan tajun hämärtyminen
Hermosto Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Liikehäiriöt, heitehuimaus, tokkuraisuus, dyskinesia Päänsärky, uneliaisuus, reagoimattomuus ärsykkeisiin Tajunnanmenetys (leikkauksen jälkeen), kouristukset, myoklonus
Silmät Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Näköhäiriöt Mioosi
Sydänsairaudet Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Bradykardia, takykardia Rytmihäiriö, alentunut sydämen syketiheys Sydämenpysähdys
Verisuonisto Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hypotensio, hypertensio Laskimokipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Hengityskatkos Hikka, veren liiallinen hiilidioksidipitoisuus, kurkunpään kouristus, hengityslama (myös kuolemaan johtanut) Bronkospasmi, nenäverenvuoto Hengityspysähdys, yskä
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Pahoinvointi, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudος Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Allerginen ihottuma, liikkahikoilu Kutina Punoitus, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Lihäsjäykkyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Vilunväristykset, injektiokohdan kipu, väsymys Kipu Kuume
Vammat ja myrkytykset Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Toimenpiteeseen liittyvä kipu Leikkauksenjälkeinen levottomuus, anestesian aiheuttamat hengitysteiden komplikaatiot, leikkauksenjälkeinen sekavuus Anestesian aiheuttamat neurologiset komplikaatiot, toimenpidekomplikaatiot, intubaation aiheuttamat henkitorven komplikaatiot

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten odotetaan olevan esiintyvyydeltään, luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavia haittavaikutuksia:

Vastasyntyneillä on havaittu usein lievää tai keskivaiketta lihäsjäykkyyttä, vaikka kliinisissä tutkimuksissa 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Alfentaniilin yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Eriasteista hengityslamaa saattaa esiintyä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella hengitystaajuuden harvenemisesta hengityskatkokseen.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee hypoventilaatiota tai hengityskatkos, 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, välittömämpien toimenpiteiden käyttöä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus. Tämän vuoksi saattaa olla tarpeen antaa lisäannoksia antagonistia.

Jos hengityksen lamaanumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen anto laskimoon saattaa olla tarpeellista hengityksen tukemiseksi tai kontrolloimiseksi. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja on huolehdittava ruumiinlämmön ylläpidosta ja riittävästä nesteen saamisesta. Jos hypotensio on vaikeaa 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 on tehokas ja 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.

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

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.

Alfentaniilin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Alfentaniili on synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia. Alfentaniilia käytetään ainoastaan laskimonsisäisesti.

Jakautuminen

Alfentaniilin nopea jakautuminen kudoksiin perustuu suurelta osalta sen alhaiseen ionisaatioasteeseen (11 %, kun pH on 7,4). Jakautuminen kudoksissa on rajallista: kokonaisjakautumistilavuus vaihtelee 0,4-1,0 l/kg, mikä on noin 10-25 % fentanyylin kokonaisjakautumistilavuudesta.

Alfentaniilin rajallinen lipidiliukoisuus ja voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin (92 %) vaikuttavat sen rajalliseen jakautumistilavuuteen.

Biotransformaatio

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. Alle 40-vuotiaiden potilaiden plasmapuhdistuma on keskimäärin 356 ml/min ja vähenee noin 8 % jokaista vuosikymmentä kohti 40 ikävuoden jälkeen. Erittyminen on nopeaa: jakautumisen peräkkäiset puoliintumisajat ovat 1–14 min, ja kokonaispuoliintumisaika on 90–111 min (aikaväli 50–150 min), mikä on monta kertaa lyhyempi kuin fentanylillä tai sufentaniililla. Kun vakaa tila on saavutettu infuusiolla, eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana. Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen potilas herää nopeasti ilman opioidin jälkivaikutuksia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista on vähän tietoja. Farmakokineettisten parametrien arvot esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 3 Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla.

Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla.			
	t_{1/2β} (tuntia)	CL (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 taaperokäiset 28 vrk–23 kk; 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. CL = puhdistuma. 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. Tämän jälkeen CYP3A4-entsyymin aktiivisuus suurenee siten, että 6 kuukauden iässä se on 45 % ja 12 kuukauden iässä 80 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta, ja 6 vuoden iässä se on samalla tasolla kuin aikuisilla.

Maksan vajaatoiminta

Kun alfentaniilia annetaan kerta-annoksena 50 mikrog/kg laskimoon, terminaalinen puoliintumisaika kirroosipotilailla on merkittävästi pidempi kuin verrokkiryhmällä. 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, voimistaa alfentaniilin kliinistä vaikutusta (ks. kohdat 4.2 ja 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. kohdat 4.2 ja 4.4)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Alfentaniilin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:n lämpötilassa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Laimennetun tai ensimmäistä kertaa avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml:n ja 10 ml:n värittömät hydrolyyttiset borosilikaattilasiset OPC ("one-point cut")-ampullit (tyyppi I). Ampullit ovat polyvinylikloridisuojakalvojen sisällä. Suojakalvot on pakattu kartonkipakkaukseen.

Pakkauskoot:

5 tai 10 x 2 ml:n ampullit
5 tai 10 x 10 ml:n ampullit

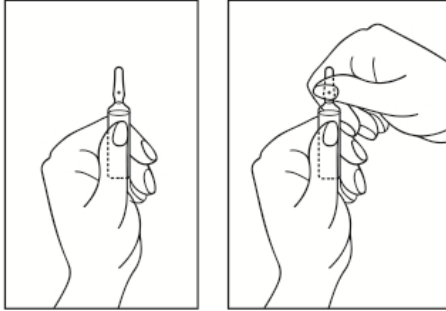
Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Ohjeet laimennetun liuoksen käyttökuntoon saattamiseen:

- Tarkista ampulli silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.
- Käytä suojakäsineitä avatessasi ampullia.
- Avaa ampulli:
 - 1) Käännä ampullin värillinen pää ylöspäin. Jos liuosta on ampullin yläosassa, napauta sitä varoen sormella, jotta kaikki liuos valuu ampullin alaosaan.
 - 2) Käytä avaamiseen molempia käsiä: pitele yhdellä kädellä ampullin alaosaa ja katkaise ampullin yläosa toisella kädellä värillisestä päästä pois päin (ks. kuvat alla).



- Lääkevalmiste on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.
- Laimenna ampullin sisältö pitoisuuteen 25-80 mikrog/ml käyttäen jotakin seuraavista laimentimista:
 - 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
 - 5-prosenttinen glukoosiliuos
 - Ringerin laktaattiliuos.
- Kaikki käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.
- Jos valmistetta läikkyy vahingossa iholle, huuhtelee altistunut kohta vedellä. Vältä saippuan, alkoholin tai muiden puhdistusaineiden käyttöä, sillä ne voivat aiheuttaa kemiallisen tai fysikaalisen vaurion ihoon.

Laimennettu liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili, kun se on kosketuksessa laskimonsisäisten valmisteiden antoon yleisesti käytettyjen välineiden kanssa.

Kestoaika laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
 Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia
 Puh: +371 67083320
 Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36322

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2020.