
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapifen 0,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alfentanil 0,5 mg/ml (som hydroklorid).
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Isoton oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne: Analgetikum ved kortvarige kirurgiske og diagnostiske inngrep og adjuvans ved regional anestesi.

Alfentanil er indisert til nyfødte, spedbarn, barn og ungdom som:

- et opioid analgetikum sammen med et hypnotikum for å indusere anestesi
- et opioid analgetikum ved generell anestesi og ved både kort- og langvarige kirurgiske inngrep.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rapifen bør brukes som bolusinjeksjoner (korte inngrep) eller bolus supplert med økninger eller infusjon (lange, smertefulle kirurgiske inngrep).

Doseringen er individuell. Ved doseutregning, bør man ta hensyn til alder, vekt, fysisk tilstand, underliggende patologiske forhold, samtidig medisiner, type anestesi som skal benyttes, og type og varighet av det kirurgiske inngrepet.

For å unngå bradykardi anbefales det å administrere en liten intravenøs dose (i.v.) med et antikolinergikum rett før anestesi induseres (se også pkt. 4.4).

For korte inngrep, under 10 minutter: 7 - 15 µg/kg (1 - 2 ml pr. 70 kg) gis intravenøst. Ytterligere injeksjoner av samme størrelse kan gis hvert 10. - 15. minutt eller ved behov, dersom inngrepet tar lengre tid. Selv om utstyr for assistert ventilasjon må være tilgjengelig, kan spontanrespirasjon oftest opprettholdes hvis 7 µg/kg eller mindre gis langsomt. Ytterligere injeksjoner bør ved spontanrespirasjon være 3,5 µg/kg (0,5 ml pr. 70 kg).

For middels lange inngrep: Den estimerte operasjonstiden avgjør initialdosen.

Følgende er retningsgivende:

Beregnet operasjonstid i minutter	Rapifen i.v. bolus dose	
	µg/kg	ml/70 kg
10 - 30	20 - 40	3 - 6

Hvis inngrepet tar lengre tid enn beregnet, eller hvis dosen ikke gir tilstrekkelig analgesi, gis ytterligere injeksjoner på 15 µg/kg (2 ml/70 kg) ved behov. For å unngå forlenget postoperativ respirasjonsdepresjon, bør **ikke** ytterligere injeksjoner gis under de siste 10 minuttene av inngrepet.

Pasienter på kronisk opioid terapi eller med opioid misbruk i anamnesen kan trenge høyere doser.

Spesielle populasjoner

Eldre og svekkede pasienter

Innledende dose bør reduseres hos eldre (> 65 år) og hos svekkede pasienter. Effekten av initialdosen gir veiledning for ytterligere dosering.

Pediatrisk populasjon

Utstyr for assistert ventilasjon bør være tilgjengelig for bruk hos barn i alle aldre, selv ved korte inngrep og hos barn som puster selv.

Data fra barn spesielt de i alderen 1 måned til 1 år er begrensede (se pkt. 5.2).

Nyfødte (0 til 27 dager): Farmakokinetikken er svært varierende hos nyfødte, spesielt hos premature. Clearance og proteinbinding er lavere, og en lavere alfentanildose kan være nødvendig. Nyfødte bør overvåkes nøye og alfentanildosen titreres ut fra respons.

Spedbarn og småbarn (28 dager til 23 måneder): Clearance kan være høyere hos spedbarn og småbarn enn hos voksne. For vedlikehold av analgesi kan det være nødvendig å øke alfentanils infusjonshastighet.

Barn (2 til 11 år): Clearance kan være litt høyere hos barn, og det kan være nødvendig å øke infusjonshastigheten.

Ungdom (12 til 17 år): Farmakokinetikken til alfentanil er lik hos ungdom og voksne, og det kreves ingen spesifikke doseringsanbefalinger.

Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter

Den store variasjonen i respons på alfentanil gjør det vanskelig å gi doseringsanbefalinger for yngre barn. Til eldre barn anses en bolusdose på 10 til 20 µg/kg alfentanil egnet til induksjon av anestesi (dvs. for å supplere propofol eller inhalasjonsanestesi) eller som analgetikum.

Ytterligere boluser på 5 til 10 µg/kg alfentanil kan gis med passende intervaller.

For å opprettholde analgesi hos barn under kirurgi kan alfentanil gis med en infusjonshastighet på 0,5 til 2 µg/kg/min. Dosen må titreres opp eller ned i samsvar med den

enkelte pasients behov. I kombinasjon med et intravenøst anestetikum er den anbefalte dosen ca. 1 µg/kg/min.

Det kan være høyere risiko for respiratoriske komplikasjoner og muskelrigiditet når alfentanil gis til nyfødte og svært små barn. Nødvendige forholdsregler er beskrevet i pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor alfentanil, overfor andre opioider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Respirasjonsdepresjon er doseavhengig og kortvarig. Respirasjonsdepresjon kan reverseres med spesifikke opioidantagonister, men fordi respirasjonsdepresjon kan vare lenger enn effekten av antidotet kan flere doser være nødvendig. Som med alle potente opioider, vil en dyp smertelindring følges av en uttalt respirasjonsdepresjon og tap av bevissthet, som kan vedvare eller forsterke seg i den postoperative perioden. Pasienter som har fått alfentanil, bør overvåkes minst en time etter oppvåkningen. Utstyr for gjenopplivning og opioidantagonister, som naloxon, bør være lett tilgjengelig for behandling av apné.

Risiko ved bruk av CNS-depressiva, spesielt benzodiazepiner og lignende legemidler

Samtidig bruk av Rapifen og CNS-depressiva, spesielt benzodiazepiner eller lignende legemidler hos pasienter med spontan respirasjon, kan øke risikoen for uttalt sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Dersom det tas en beslutning om å gi Rapifen samtidig med CNS-depressiva, spesielt et benzodiazepin eller et lignende legemiddel, skal det gis laveste effektive dose av begge legemidler, i kortest mulig tid ved samtidig bruk. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og uttalt sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Muskelrigiditet

Muskelrigiditet, som også kan involvere torakalmusklene kan forekomme, men kan motvirkes ved langsom i.v. injeksjon (vanligvis tilstrekkelig ved lave doser), premedisinering med benzodiazepiner og bruk av muskelrelaksantia.

Hjertesykdom

Bradykardi og hjertestans kan forekomme hvis pasienten har fått utilstrekkelig mengde antikolinergika, eller hvis alfentanil kombineres med ikke-vagolytisk muskelrelaksantia. Bradykardien kan behandles med atropin.

Hypotensjon

Som med andre opioider, kan alfentanil indusere hypotensjon, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Passende tiltak for å opprettholde et stabilt arteriestrykk bør tas.

Pasienter med kompromittert intrakranielt trykk

Rask bolusinjeksjon av opioider bør unngås hos pasienter med kompromittert intrakranielt trykk; hos slike pasienter har en midlertidig reduksjon i arteriestrykket av og til blitt etterfulgt av en kortvarig reduksjon i cerebralt perfusjonstrykk.

Eldre og svekkede pasienter

Det anbefales å redusere dosen hos eldre og hos svekkede pasienter. Opioider bør titreres med forsiktighet hos pasienter med ukontrollert hypotyreose, lungesykdommer, redusert lungekapasitet, alkoholisme, nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Slike pasienter trenger lenger postoperativ monitorering.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse samt fysisk og psykisk avhengighet samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter men en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiskelidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Neonatal abstinenssyndrom

Hvis kvinner tar opioider jevnt under en graviditet, risikerer det nyfødte barnet neonatal abstinenssyndrom. Nyfødte utsatt for opioider kronisk kan også oppleve neonatal abstinenssyndrom (se *Graviditet*).

Pediatrisk populasjon

Det kan være høyere risiko for respiratoriske komplikasjoner når alfentanil gis til nyfødte og svært små barn enn når det brukes hos eldre barn og voksne. Derfor bør unge pediatriske personer overvåkes rett etter oppstart av alfentanilbehandling. Utstyr for assistert ventilasjon bør være tilgjengelig for bruk hos barn i alle aldre, selv ved korte inngrep og hos barn som puster selv.

Dersom alfentanil brukes hos nyfødte og spedbarn, bør samtidig bruk av et muskelrelakserende middel vurderes på grunn av risiko for muskelrigiditet. Alle barn bør overvåkes tilstrekkelig lenge etter avsluttet behandling med alfentanil, for å sikre at barnet puster selv.

Varierende farmakokinetikk hos nyfødte kan kreve en lavere alfentanildose. Nyfødte bør overvåkes nøye og alfentanildosen titreres ut fra respons (se pkt. 4.2).

Opioid-indusert hyperalgesi

Som for alle opioider vil det i en periode etter seponering (avhengig av dose og varighet av opioidbehandling) kunne foreligge en forbigående hyperalgesi

Natriuminnhold

For Rapifen 2 ml ampull: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vil si i hovedsak 'natriumfritt'.

For Rapifen 10 ml ampull: Dette legemidlet inneholder 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, tilsvarende 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som modifierer effekten av alfentanil

Sentraldempende midler (CNS-depressiva)

Respirasjonshemmende effekt forsterkes ved kombinasjon med barbiturater, benzodiazepiner eller lignende legemidler, neuroleptika, generelle anestetika og andre ikke-selektive CNS-depressiva (f.eks. alkohol). Når pasienten har fått slike CNS-depressiva, vil den nødvendige alfentanildose være mindre enn vanlig. Samtidig bruk av Rapifen hos pasienter med spontan respirasjon kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon, uttalt sedasjon, koma og død (se pkt. 4.4).

Alfentanils effekt på andre legemidler

Etter administrering av alfentanil bør dosen av andre CNS-depressiva reduseres. Dette er spesielt viktig postoperativt, fordi uttalt analgesi ledsages av markant respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller komme tilbake i den postoperative perioden. Administrering av et CNS-hemmende middel, som for eksempel et benzodiazepin eller lignende legemidler, kan i denne perioden uproporsjonalt øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere

Alfentanil metaboliseres hovedsaklig via cytokrom P450 3A4 enzymet. In vitro data antyder at potente cytokrom P450 3A4-enzymhemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan hemme metabolismen av alfentanil. Farmakokinetiske data indikerer, at metabolismen av alfentanil hemmes av flukonazol, vorikonazol, erytromycin, diltiazem og cimetidin (kjente cytokrom P450 3A4-enzymhemmere). Dette kan øke risikoen for forlenget og forsinket respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av slike stoffer krever spesiell overvåkning og observasjon av pasienten. En dosereduksjon av alfentanil kan være nødvendig.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Det anbefales vanligvis å seponere MAO-hemmere 2 uker før en kirurgisk eller anestetisk prosedyre. Det er rapportert at MAO-inhibitorer potenserer effekten av narkotiske analgetika.

Serotonerge legemidler

Samtidig bruk av alfentanil og et serotonergt legemiddel, som en SSRI, SNRI eller MAO-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Effekt av alfentanil på metabolismen av andre legemidler:

I kombinasjon med alfentanil er blodkonsentrasjonen av propofol 17 % høyere enn uten alfentanil. Samtidig bruk av propofol og alfentanil kan gjøre det nødvendig med en lavere dose av alfentanil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Alfentanil er et opioid analgetikum og skal ikke brukes i andre fødselsfase og ved for tidlig nedkomst fordi det kan gi neonatal respirasjonsdepresjon hos barnet. Ved langvarig behandling av moren med opioider ved graviditet er det sett neonatal abstinens som kramper, irritabilitet, brekninger og økt dødelighet. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko, og hvis opioidbruk kreves for en lengre

periode hos en gravid kvinne, skal pasienten informeres om risikoen for neonatal opioidabstinenssyndrom.

Intravenøs administrasjon under fødsel (inkludert keisersnitt) er ikke anbefalt fordi alfentanil passerer placenta og kan hemme spontanrespirasjon i nyfødtp perioden. Dersom alfentanil likevel gis må assistert ventilasjon være lett tilgjengelig for bruk ved behov. En opioidantagonist til barnet skal alltid være tilgjengelig. Da halveringstiden til opioidantagonisten kan være kortere enn halveringstiden til alfentanil, kan det være nødvendig med gjentatt administrasjon av opioidantagonisten.

Amming:

Alfentanil går over i morsmelk. Derfor er det ikke anbefalt å amme de første 12 timene etter administrering av alfentanil. Melk som er pumpet i denne perioden, bør kastes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bilkjøring og bruk av farlige maskiner kan ikke gjenopptas før det har gått tilstrekkelig tid etter alfentaniltilførselen, individuelle reaksjoner varierer. Pasienter som har gjennomgått anestesi prosedyre av under en times varighet, bør ikke kjøre bil før etter 24 timer.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av alfentanil ble evaluert hos 1157 personer som deltok i 18 kliniske studier. Alfentanil ble administrert som et middel for induksjon av anestesi, eller som en analgesi/anestesi adjuvant ved regional eller generell anestesi i forbindelse med korte, middels lange og lange kirurgiske prosedyrer. Disse personene fikk minst én dose alfentanil og oppgav sikkerhetsdata. Basert på samlede data fra disse kliniske studiene, var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 5\%$ insidens): Kvalme (17,0), oppkast (14,0) apné (8,6), bevegelsesforstyrrelser (7,9) og bradykardi (5,4).

Tabell 1 inkluderer de ovennevnte bivirkningene og gir en oversikt over bivirkninger som er rapportert enten fra kliniske studier eller som erfaring etter markedsføring. Det brukes følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1 Bivirkninger

System organklasse	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Ikke kjent</i>	Hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid og urtikaria)
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Eufori
<i>Sjeldne</i>	Agitasjon, gråt
<i>Ikke kjent</i>	Desorientering

Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Bevegelsesforstyrrelser, svimmelhet, sedasjon, dyskinesi
<i>Mindre vanlige</i>	Hodepine, somnolens, manglende respons på stimuli
<i>Ikke kjent</i>	Tap av bevissthet (i den postoperative perioden), krampe/anfall, myokloni
Øyesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Synsforstyrrelse
<i>Ikke kjent</i>	miose
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Bradykardi, takykardi
<i>Mindre vanlige</i>	Arytmi
<i>Ikke kjent</i>	Hjertestans
Karsykdommer	
<i>Vanlige</i>	Hypotensjon, hypertensjon,
<i>Sjeldne</i>	Venesmerte
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Vanlige</i>	Apné
<i>Mindre vanlige</i>	Hikke, hyperkapni, laryngospasme, respirasjonsdepresjon (herunder fatalt utfall)
<i>Sjeldne</i>	Bronkospasme, epistaksis
<i>Ikke kjent</i>	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Kvalme, brekninger
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	Allergisk dermatitt, hyperhidrose
<i>Sjeldne</i>	Pruritus
<i>Ikke kjent</i>	Erytem, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Vanlige</i>	Muskelstivhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Vanlige</i>	Frysninger, smerte på injeksjonsstedet, fatigue
<i>Mindre vanlige</i>	Smerte
<i>Ikke kjent</i>	Pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
<i>Vanlige</i>	Smerte i forbindelse med prosedyren
<i>Mindre vanlige</i>	Postoperativ agitasjon, Luftveiskomplikasjoner som følge av anestesi, postoperativ forvirring
<i>Sjeldne</i>	Neurologiske komplikasjoner ved anestesi, komplikasjoner ved prosedyren, komplikasjoner ved endotrakeal intubering

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være som hos voksne, med unntak av følgende:

Lett til moderat muskelrigiditet er sett hyppig hos nyfødte, selv om antall nyfødte inkludert i de kliniske studiene var lavt. Kraftig rigiditet og rykninger kan forekomme mindre hyppig og kan ledsages av forbigående svekket ventilasjon, spesielt ved høye doser av alfentanil eller ved høy intravenøs injeksjonshastighet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering manifesteres primært som forsterket farmakologisk respons.

Respirasjonsdepresjon kan forekomme i varierende alvorlighetsgrad fra bradypné til apné.

Behandling

Oksygentilførsel og assistert/kontrollert ventilasjon bør innledes i tilfelle hypoventilasjon eller apné. En spesifikk opioidantagonist bør brukes som indikert for å kontrollere respirasjonsdepresjon. Dette utelukker ikke bruk av mer intensive tiltak.

Respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn effekten av antidotet; flere doser kan derfor bli nødvendig. Hvis respirasjonsdepresjonen følges av muskelrigiditet, kan det bli nødvendig å gi et intravenøst muskelrelakserende middel for å kunne gjennomføre assistert/kontrollert ventilasjon.

Pasienten bør overvåkes nøye; kroppstemperatur og tilstrekkelig væskeinntak bør opprettholdes. Ved alvorlig eller vedvarende hypotensjon bør muligheten for hypovolemi vurderes, og hvis dette foreligger, bør det kontrolleres ved parenteral væskeadministrasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Generelle anestetika. Opioidanestetika. Alfentanil er kjemisk beslektet med fentanyl. ATC kode: N01A H02

Farmakodynamisk effekter

Alfentanil har rask innsettende effekt og kort virketid. Maksimal analgetisk effekt innen 1-2 minutter. Effekten er doseavhengig og er derfor lett å styre. Har hypnotisk effekt ved høye doser og gir respirasjonsdepresjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alfentanil er et syntetisk opioid med μ -agonistisk farmakologisk effekt, kun til intravenøs bruk.

Distribusjon

Rapportert distribusjonsvolum er 1,27-4,81 l (distribusjonsvolum for det sentrale kompartiment) og 12,1-98,2 l (distribusjonsvolum ved steady-state). Alfentanils plasmaproteinbinding er ca. 92 %.

Biotransformasjon

Alfentanil metaboliseres hovedsakelig til inaktive metabolitter i lever via cytokrom P450 3A4 enzymet.

Eliminasjon

Alfentanil elimineres raskt etter intravenøs administrering. Terminal halveringstid på 83-223 minutter er rapportert. Kun 1 % aktiv substans gjenfinnes uforandret i urin.

Spesielle populasjoner:

Pediatrisk populasjon:

Data hos barn er begrensede. Verdier for farmakokinetikkparametre er vist i tabellen nedenfor.

Farmakokinetikkparametre for alfentanil hos pediatriske personer			
	t_{1/2β} (timer)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Premature nyfødte (0-27 dager) Svangerskapsuke 25-40, n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Nyfødte født på termin (0-27 dager) Svangerskapsuke 35-41, n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Spedbarn og småbarn 28 dager - 23 måneder, 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
Ungdom 12-14 år, n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Merk: Data for nyfødte, spedbarn og småbarn og barn er gitt som intervall for gjennomsnittsverdier. CL = clearance, Vd_{ss} = distribusjonsvolum ved steady state, t_{1/2β} = halveringstid i eliminasjonsfasen.

Proteinbinding hos nyfødte er 75 % og øker hos barn til 85 %.

Farmakokinetisk informasjon om bruk av alfentanil hos barn er begrenset. Alfentanil metaboliseres av CYP3A4. CYP3A4-aktivitet er lav hos nyfødte og øker etter fødselen til 30 til 40 % av nivået hos voksne ved 1 måneds alder. Tilgjengelige data på modning av CYP3A4 indikerer at aktiviteten øker ytterligere til 45 % ved 6 måneder, 80 % ved 12 måneder og når voksnivåer ved 6 års alder.

Leversvikt: Etter administrasjon av en enkelt intravenøs dose av 50 mikrog/kg er den terminale halveringstiden hos cirrhotiske pasienter signifikant lenger enn hos kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet forblir uforandret. Den frie fraksjonen av alfentanil øker hos cirrhotiske pasienter med 18,5 % sammenlignet med 11,5 % hos kontrollgruppen. Denne økningen i fri fraksjon, sammen med en reduksjon i clearance fra 3,06 ml/min/kg i kontrollgruppen til 1,60 ml/min/kg i cirrhotiske pasienter vil resultere i en forlenget og mer uttalt effekt (se punkt 4.4).

Nyresvikt: Distribusjonsvolumet og clearance av den frie fraksjonen er tilsvarende hos nyresviktpasienter som i den friske kontrollgruppen. Hos pasienter med nyresvikt er den frie fraksjonen av alfentanil økt til 12,4 til 19 % sammenlignet med 10,3 til 11 % hos kontrollgruppen. Dette kan resultere i en økt klinisk effekt av alfentanil (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert skadelige effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller

5 x 2 ml

5 x 10 ml

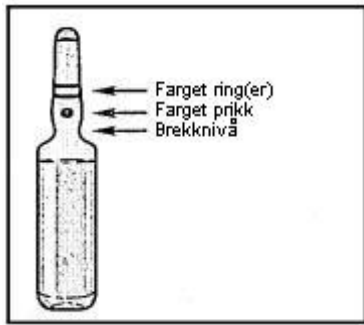
10 x 2 ml

10 x 10 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis ønskelig kan Rapifen blandes i intravenøse infusjoner av natriumklorid eller glukose. Slike fortynninger er compatible med plast infusjonssett. Disse blandingenene bør brukes innen 24 timer etter tilberedning.

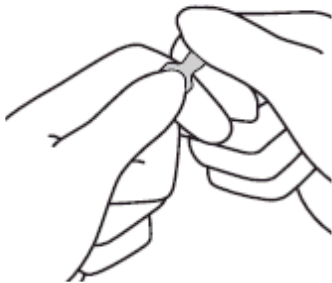
Bruk hansker ved åpning av ampullen.



Hold ampullen mellom tommel og pekefinger, slik at ampulletoppen er fri.



Hold ampulletoppen med den andre hånden, med pekefingeren på ampullehalsen og tommelen på den fargede prikken parallelt med de(n) fargede identifiseringsringen(e).



Hold tommelen på prikken og brekk av ampulletoppen, mens den andre delen av ampullen holdes godt i hånden.



Ved utilsiktet hudeksponering skal det affiserte området skylles med vann. Unngå bruk av såpe, alkohol og andre rengjøringsmidler som kan gi kjemiske eller fysiske hudskader.

Utsiktet søl på huden skal skylles av med vann. Unngå bruk av såpe, alkohol eller andre rengjøringsmidler da det kan forårsake kjemiske eller fysiske sår på huden.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7349.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.11.1988
Dato for siste fornyelse: 09.11.2008

10. OPPDATERINGSDATO

22.03.2024