

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alfentanil Hameln 0,5 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder:

Alfentanilhydrokloridhydrat 543,8 mikrogram, tilsvarende 500 mikrogram alfentanil

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml inneholder 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

Dette legemidlet inneholder:

- 7,1 mg (eller 0,31 mmol) natrium per 2 ml ampulle, det vil si i hovedsak "natriumfri".
- 35,4 mg (eller 1,54 mmol) natrium) per 10 ml ampulle, tilsvarer 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen.
- 177 mg (eller 7,70 mmol) natrium per 50 ml hetteglass, tilsvarende 9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning (pH 4,0–6,0)

Osmolalitet: 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Alfentanil Hameln er indisert til voksne:

- som smertelindrende tilskudd ved induksjon av anestesi
- som adjuvans ved vedlikehold av generell anestesi

På grunn av den raske og kortvarige virkningen brukes alfentanil som opioid analgetikum til korte inngrep og polikliniske inngrep samt som tilskudd av smertelindring ved inngrep med middels eller lang varighet, siden perioder med økte smerter kan håndteres med et lite alfentaniltilskudd eller tilpasning av infusjonshastigheten.

Alfentanil Hameln er indisert til bruk hos nyfødte, spedbarn og barn:

- som opioid analgetikum sammen med et hypnotikum for å indusere anestesi
- som narkotisk analgetikum i forbindelse med generell anestesi og til både korte og lange kirurgiske inngrep

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Alfentanil Hameln bør gis i individualiserte doser i henhold til alder, kroppsvekt, fysisk tilstand, underliggende patologiske forhold, samtidig bruk med andre legemidler, typer av kirurgiske inngrep og anestesi som skal benyttes.

For å unngå bradykardi anbefales det å administrere en liten intravenøs dose med et antikolinergikum rett før anestesi induseres.

Dosering

Voksne

Bruk som induksjonsmiddel

En intravenøs bolusdose på 120 mikrogram/kg (17 ml/70 kg) alfentanil vil indusere hypnose og analgesi, samtidig som kardiovaskulær stabilitet opprettholdes hos pasienter med adekvat muskelavslapning.

Til korte inngrep og poliklinisk bruk

Små doser av alfentanil er egnet til mindre, korte, men smertefulle inngrep og til polikliniske pasienter, såfremt godt overvåkingsutstyr er tilgjengelig.

En intravenøs bolusdose på 7 til 15 mikrogram/kg (1 til 2 ml/70 kg) vil være tilstrekkelig for prosedyrer som varer under 10 minutter. Dersom inngrepet skulle vare over 10 minutter, bør ytterligere trinn på 7 til 15 mikrogram/kg (1 til 2 ml/70 kg) gis hvert 10. til 15. minutt som nødvendig. Spontan respirasjon kan opprettholdes i de fleste tilfeller med en dose på 7 mikrogram/kg (1 ml/70 kg) eller mindre, som injiseres sakte. Foreslåtte trinn ved bruk av denne teknikken er 3,5 mikrogram/kg (0,5 ml/70 kg).

Når postoperativ kvalme oppstår, er den av relativt kort varighet og kan enkelt kontrolleres med tradisjonelle tiltak.

Til inngrep av middels varighet

Innledende intravenøs bolusdose bør tilpasses til forventet varighet på det kirurgiske inngrepet som følger:

varighet av inngrepet (minutter)	intravenøs (i.v.) bolusdose av alfentanil	
	mikrogram/kg	ml/70 kg
10 til 30	20 til 40	3 til 6
30 til 60	40 til 80	6 til 12
>60	80 til 150	12 til 20

Når det kirurgiske inngrepet varer lengre eller er mer traumatisk, kan analgesi opprettholdes gjennom enten:

- ytterligere injeksjoner på 15 mikrogram/kg (2 ml/70 kg) alfentanil ved behov. For å unngå postoperativ respirasjonsdepresjon, bør ikke siste alfentanildose administreres under de siste 10 minuttene av inngrepet eller
- infusjon av alfentanil i en hastighet på 1 mikrogram/kg/minutt (0,14 ml/70 kg/minutt) frem til 5 til 10 minutter før fullført kirurgisk inngrep

Perioder med svært smertefulle stimuli kan lett dempes gjennom små økninger av alfentanil eller ved midlertidig økning av infusjonshastigheten. Når alfentanil brukes uten dinitrogenoksid/oksygen eller andre inhalerbare anestesimidler, bør vedlikeholdsdosen av alfentanil økes.

Til lange inngrep (>2 timer)

Alfentanil kan brukes som smertelindrende komponent i anestesi for langvarig kirurgi, særlig når rask ekstubering er indisert. Optimal analgesi og stabil autonom tilstand opprettholdes gjennom en individuelt tilpasset innledende intravenøs dose og ved justering av infusjonshastigheten etter intensiteten til kirurgiske stimuli og pasientens reaksjoner.

Pediatrisk populasjon

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

Det foreligger begrensede data fra barn, særlig i alderen 1 måned til 1 år (se pkt. 5.2).

Nyfødte (0–27 dager): Farmakokinetikken er svært variabel hos nyfødte, særlig hos premature. Clearance og proteinbinding er lavere, og en lavere alfentanildose kan være nødvendig. Nyfødte bør overvåkes nøye, og alfentanildosen titreres i henhold til responsen.

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 infusjonshastigheten for alfentanil.

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

Ungdom: Farmakokinetikken til alfentanil hos ungdom tilsvarer den hos voksne, og ingen spesifikke doseanbefalinger er nødvendig.

Doseanbefalinger for pediatriske pasienter

Den store variasjonen i respons på alfentanil gjør det vanskelig å gi doseanbefalinger for yngre barn. For eldre barn anses en bolusdose på 10 til 20 mikrogram alfentanil egnet til induksjon av anestesi (dvs. tilskudd til propofol eller inhalerbar anestesi) eller som analgetikum. Ytterligere bolusdoser på 5 til 10 mikrogram/kg alfentanil kan administreres med passende intervaller.

For å opprettholde analgesi hos barn under kirurgisk inngrep, kan 0,5 mg/ml Alfentanil Hameln administreres ved en infusjonshastighet på 0,5 til 2 mikrogram/kg/min. Dosen må titreres opp eller ned i samsvar med den enkelte pasients behov. I kombinasjon med et intravenøst anestesimiddel er anbefalt dose omtrent 1 mikrogram/kg/min.

Det kan foreligge en noe høyere risiko for respirasjonskomplikasjoner og muskelrigiditet hvis alfentanil administreres til nyfødte og svært små barn. Nødvendige forholdsregler beskrives i punkt 4.4.

Eldre og personer med nedsatt allmennhelsetilstand

Initialdosen bør reduseres som egnet hos eldre (> 65 år) og personer med nedsatt allmennhelsetilstand. Effekten av initialdosen gir veiledning for ytterligere tilleggsdoser.

Administrasjonsmåte

Alfentanil Hameln administreres intravenøst som bolusinjeksjoner (korte kirurgiske inngrep) eller bolus med trinnvise økninger eller som infusjon (lange, smertefulle kirurgiske inngrep) og bør bare gis av personer som har fått opplæring i administrasjon av generell anestesi og håndtering av respirasjonseffekter av potente opioider.

Alfentanil Hameln kan blandes med 0,9 % natriumkloridoppløsning, 5 % glukoseoppløsning, 5 % glukoseoppløsning + 0,9 % natriumkloridoppløsning eller Ringer-laktat oppløsning.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 og overfor andre opioider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som for alle potente opioider:

Respirasjon er doserelatert og kan reverseres gjennom spesifikke opioide antagonist som nalokson, men tilleggsdoser av sistnevnte kan være nødvendig fordi respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn varigheten av effekten av opioidantagonisten. Dyp analgesi følges av markert respirasjonsdepresjon og bevissthetstap som kan vedvare eller oppstå igjen i postoperativ periode. Derfor bør pasientene overvåkes på egnet måte. Gjenopplivingsutstyr og opioidantagonister bør være lett tilgjengelige.

Hyperventilering under anestesi kan endre pasientens respons på CO₂ og dermed påvirke respirasjonen postoperativt.

Induksjon av muskelrigiditet, som også kan omfatte torakalmusklene, kan oppstå, men kan unngås gjennom følgende tiltak: sakte intravenøs injeksjon (vanligvis egnet for lavere doser), premedisinering med benzodiazepiner og bruk av muskelavslappende midler.

Ikke-epileptiske (myo)klone bevegelser kan oppstå.

Bradykardi og mulig hjerterestans kan oppstå hvis pasienten har fått en utilstrekkelig mengde antikolinerge midler eller når alfentanil kombineres med ikke-vagolytiske muskelavslappende midler. Bradykardi kan behandles med atropin.

Opioider kan fremkalle hypotensjon, særlig hos hypovolemiske pasienter. Det bør treffes egnede tiltak for å opprettholde stabilt arteriestrykk.

Bruk av raske bolusinjeksjoner av opioider bør unngås hos pasienter med kompromittert intracerebral compliance. Hos slike pasienter har en forbigående reduksjon i gjennomsnittlig arteriestrykk av og til vært fulgt av en kortvarig reduksjon i cerebralt perfusjonstrykk.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Alfentanil Hameln og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Alfentanil Hameln blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å jøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk avhengighet og psykologisk avhengighet samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider. Langvarig bruk av dette produktet kan for alle pasienter føre til medikamentavhengighet (avhengighet), selv ved terapeutiske doser.

Gjentatt bruk av opioider kan føre til opioidbruksforstyrrelse (opioid use disorder [OUD]). 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).

Dosen bør reduseres til eldre og personer med nedsatt allmennhelsetilstand.

Opioider bør titreres med forsiktighet til pasienter med noen av følgende tilstander: ukontrollert hypotyreoidisme, lungesykdom, nedsatt respirasjonsreserve, alkoholisme, nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Slike pasienter krever også langvarig postoperativ overvåking.

Alfentanil kan fremkalle avhengighet på grunn av den kjemiske strukturen og de morfinmimetiske egenskapene. Når alfentanil bare gis intraoperativt (som tilsiktet) som anestesimiddel, forventes ikke avhengighet.

Opioid-indusert hyperalgesi

Opioidindusert hyperalgesi (OIH) er en paradoksal respons på et opioid, spesielt ved høye doser eller ved kronisk bruk, der smerteoppfatningen øker til tross for stabil eller økt eksponering for opioid. Det skiller seg fra toleranse, som krever høyere doser opioider for å oppnå samme smertestillende effekt eller for å behandle tilbakevendende smerter. OIH kan presentere seg med økt smerteintensitet, mer generalisert (dvs. mindre fokal) smerte eller smerte fra vanlige (dvs. ikke-smertefulle) stimuli

(allodyn) uten tegn på sykdomsprogresjon. Hvis det er mistanke om OIH, bør opioiddosen reduseres eller trappes ned når det er mulig.

Pediatrisk populasjon

Det kan være høyere risiko for respirasjonskomplikasjoner når alfentanil administreres til nyfødte og svært små barn enn når det brukes til eldre barn og voksne. Derfor bør små barn overvåkes umiddelbart etter at administrasjonen av alfentanil startes. Utstyr for assistert ventilasjon bør være tilgjengelig for bruk hos barn i alle aldre, også ved korte inngrep hos barn som puster spontant.

Hvis alfentanil brukes til nyfødte og små spedbarn, bør samtidig bruk av muskelavslappende midler vurderes på grunn av risikoen for muskelrigiditet. Alle barn bør overvåkes i en tilstrekkelig periode etter avsluttet behandling med alfentanil for å sikre at pasienten har fått spontan respirasjon tilbake.

På grunn av den variable farmakokinetikken hos nyfødte, kan en lavere dose alfentanil være nødvendig. Nyfødte bør overvåkes nøye, og dosen av alfentanil titreres i henhold til responsen (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder natrium

Dette må tas hensyn til for pasienter som er på en natriumkontrollert diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som modifierer effekten av alfentanil

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Andre CNS-depressiva som beroliger sentralnervesystemet

Legemidler som barbiturater, nevroleptika, generelle anestetika og andre ikke-selektive CNS-hemmende midler (f.eks. alkohol) kan forsterke respirasjonsdepresjonen fra opioider.

Når pasientene har fått slike legemidler, vil nødvendig alfentanildose være mindre enn vanlig. Samtidig bruk av alfentanil hos pasienter med spontan respirasjon kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon, uttalt sedasjon, koma og dødsfall (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

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 et benzodiazepin, i denne perioden kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon disproporsjonalt (se ovenfor).

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere

Alfentanil metaboliseres hovedsakelig via humant cytokrom P450 3A4-enzym. *In vitro*-data antyder at potente cytokrom P450 3A4-enzymhemmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan hemme metabolismen av alfentanil. Tilgjengelige farmakokinetikkdata fra mennesker antyder at metabolismen av alfentanil hemmes av fluconazol, voriconazol, erytromycin, diltiazem og cimetidin (kjente cytokrom P450 3A4-enzymhemmere). Dette kan øke risikoen for langvarig eller forsinket respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av slike legemidler krever spesiell pleie og observasjon av pasienten. Det kan særlig være nødvendig å redusere dosen av alfentanil.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Det anbefales vanligvis å seponere MAO-hemmere 2 uker før kirurgi eller anestesi.

Serotonerge legemidler

Samtidig bruk av alfentanil og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) eller monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Effekt av alfentanil på metabolismen av andre legemidler:

I kombinasjon med alfentanil blir konsentrasjonene av propofol i blodet 17 % høyere enn i fravær av alfentanil. Samtidig bruk av alfentanil og propofol kan kreve en lavere alfentanildose.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger utilstrekkelige data til å kunne evaluere skadelige effekter hos mennesker. Ingen teratogene eller akutte embryotoksiske effekter er observert ved dyreeksperimenter. Bruk av alfentanil under svangerskap anbefales ikke, og mulig risiko og potensielle fordeler bør vurderes før administrasjon av dette legemidlet til gravide pasienter.

Langvarig bruk av opioider under graviditet medfører en risiko for neonatalt abstinenssyndrom, som kan være livstruende hvis det ikke gjenkjennes og behandles.

Intravenøs administrasjon under fødsel (inkludert keisersnitt) anbefales ikke, fordi alfentanil går over i placenta, og fordi fosterets respirasjonssenter er spesielt følsomt for opioider. Hvis alfentanil administreres likevel, må utstyr for assistert ventilasjon være umiddelbart tilgjengelig for bruk om nødvendig. En opioidantagonist må alltid være tilgjengelig til barnet. Halveringstiden til opioidantagonisten kan være kortere enn halveringstiden til alfentanil. Derfor må gjentatt administrasjon av opioidantagonisten vurderes.

Amming

Alfentanil utskilles i morsmelk i svært små mengder. Derfor anbefales ikke amming i 24 timer etter administrasjon av alfentanil.

Fertilitet

Begrensede data fra mennesker er tilgjengelig om effektene av alfentanil på mannlig og kvinnelig fertilitet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alfentanil har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Der tidlig utskrivning beregnes, bør pasienten informeres om ikke å kjøre bil eller bruke maskiner i de første (minst) 24 timene etter administrasjon.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av alfentanil ble evaluert hos 1157 personer som deltok i 18 kliniske studier. Alfentanil ble administrert for anesthesiinduksjon eller som analgesi/anestesi adjuvant til regional og generell anestesi ved korte, middels og lange kirurgiske inngrep. Deltagerne i de kliniske studiene tok minst én dose alfentanil og oppga sikkerhetsdata.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert ved de kliniske studiene (bivirkningsforekomst $\geq 5\%$) var: kvalme (17 %), oppkast (14 %), apné (8,6 %), bradykardi (5,4 %) og bevegelseshemming (7,9 %). Bivirkningene fra kliniske studier eller erfaringer etter markedsføring for alfentanil er angitt etter frekvens, som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til

<1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige kliniske studiedata).

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon og urtikaria)

Psykiatriske lidelser

Vanlige: eufori

Sjeldne: opphisselse, gråt

Svært sjeldne: desorientering

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: bevegelseshemming, svimmelhet, sedasjon, dyskinesi

Mindre vanlige: hodepine, søvnighet, manglende respons på stimuli

Svært sjeldne: bevissthetstap (i postoperativ periode), kramper, myoklonus

Øyesykdommer

Vanlige: synsforstyrrelser

Svært sjeldne: miose

Hjertesykdommer

Vanlige: bradykardi, takykardi

Mindre vanlige: arytmi, redusert hjerterefrekvens

Svært sjeldne: hjertestans

Karsykdommer

Vanlige: hypotensjon, hypertensjon

Sjeldne: smerter i årene

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: apné

Mindre vanlige: hikke, hyperkapni, laryngospasme, respirasjonsdepresjon (også med dødelig utfall)

Sjeldne: bronkospasmer, epistaksis

Svært sjeldne: respirasjonsstans, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme, oppkast

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: allergisk dermatitt, hyperhidrose

Sjeldne: pruritus

Svært sjeldne: erytem, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: muskelrigiditet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: tretthet, frysninger, smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige: smerter

Svært sjeldne: pyreksi

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: smerter under prosedyre

Mindre vanlige: postoperativ forvirring, postoperativ opphisselse, luftveiskomplikasjoner etter anestesi

Sjeldne: nevrologiske anestesikomplikasjoner, prosedyrekomplikasjoner, komplikasjoner med endotrakeal intubering

Pediatrisk populasjon

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

Mild til moderat muskelrigiditet er ofte sett hos nyfødte, selv om antallet nyfødte som var inkludert i kliniske studier, var lite. Kraftig stivhet og rykking kan oppstå sjeldnere og kan følges av forbigående nedsatt ventilasjon, særlig ved høye doser av alfentanil eller rask intravenøs injeksjon.

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

Tegn og symptomer

Manifestasjonene av alfentaniloverdose er en forlengelse av de farmakologiske effektene. Avhengig av individuell sensitivitet bestemmes det kliniske bildet primært av graden av respirasjonsdepresjon, som varierer fra bradypné til apné.

Behandling

I tilfelle hypoventilasjon eller apné bør oksygen administreres og respirasjonen bør assisteres eller kontrolleres som indisert. En spesifikk opioidantagonist, som naloxon, bør brukes som indisert for å kontrollere respirasjonsdepresjon. Dette utelukker ikke bruk av mer umiddelbare mottiltak.

Respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn effekten av antagonist, derfor kan ekstra doser av sistnevnte være nødvendig.

Hvis respirasjonsdepresjon er forbundet med muskelrigiditet, kan et intravenøst nevro-muskulært blokkerende middel være nødvendig for å lette assistert eller kontrollert respirasjon.

Pasienten bør overvåkes nøye, kroppswarme og tilstrekkelig væskeinntak bør opprettholdes. Hvis hypotensjonen er alvorlig eller vedvarer, bør muligheten for hypovolemi vurderes. Om hypovolemi foreligger, bør den kontrolleres med egnet parenteral væskeadministrasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: opioidanestetika ATC-kode: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanil er et potent, korttidsvirkende, syntetisk opioidanalgetikum med farmakologisk my-agonist-effekt som er strukturelt relatert til fentanyl. Etter intravenøs administrasjon av alfentanil setter virkningen inn nesten umiddelbart. Innsettingen av effekt tilsvarer bare en firedel av en ekvianalgetisk fentanyl-dose. Maksimal analgetisk effekt og respirasjonsdepresjonseffekt oppstår innen 1–2 minutter (30 minutter med morfin).

Virkningen av alfentanil varer bare en tredel av det en ekvianalgetisk fentanyl-dose gjør og er klart doserelatert. Infusjon er å foretrekke for analgesi som skal vare i over 60 minutter. Depresjonseffekten på respirasjonsfrekvensen og alveolar ventilasjon varer også kortere enn ved bruk av fentanyl. I de fleste tilfeller overskrider varigheten på analgesien respirasjonsdepresjonen. Varigheten og graden av respirasjonsdepresjon har en tendens til å være doserelatert.

Høye doser (>120 mikrogram/kg) alfentanil induserer søvn og kan brukes til induksjon av anestesi. Induksjonen er jevn, smertefri og fri for kardiovaskulære og hormonelle stressresponser på intubasjon.

Til felles med andre opioidanalgetika kan alfentanil, avhengig av dose og administrasjonshastighet, forårsake muskelrigiditet samt eufori, miose og bradykardi.

Ved doser opptil 200 mikrogram/kg klarte ikke alfentanil å produsere en signifikant økning i histaminnivåer eller klinisk evidens på histaminfrigivning.

Tilfriskningen etter alfentaniladministrasjon går raskt og jevnt med lav forekomst av postoperativ kvalme og oppkast.

Alle virkninger av alfentanil blir umiddelbart og fullstendig reversert ved bruk av en spesifikk opioidantagonist som nalokson.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alfentanil er et syntetisk opioid med farmakologiske my-agonisteffekter.

Distribusjon

Den sekvensielle distribusjonshalveringstiden for alfentanil er 0,4-2,2 min og 8-32 min. Den lave graden av ionisering (11 % ved pH = 7,4) bidrar til rask, men begrenset vevsdistribusjon. Rapporterte distribusjonsvolumer er 1,27-4,81 L (distribusjonsvolum i det sentrale kompartement) og 12,1-98,2 L (distribusjonsvolum ved steady-state). Alfentanils plasmaproteinbinding er omtrent 92 %.

Biotransformasjon

Alfentanil metaboliseres hovedsakelig i leveren. Bare 1 % uendret alfentanil gjenfinnes i urinen. Metabolittene er inaktive, og 70–80 % av dem elimineres via urinen.

Eliminasjon

Alfentanil elimineres raskt etter intravenøs administrasjon. Det er rapportert om terminale elimineringshalveringstider på 83–233 min. Plasmaclearance hos unge forsøkspersoner var i gjennomsnitt 356 ml/min og ble redusert med alderen. Bare 1 % uendret alfentanil gjenfinnes i urinen. Når steady-state er nådd etter infusjon, forblir elimineringshalveringstiden uendret. Pasientene tilfriskner vanligvis raskt når alfentanil seponeres, uten opioide ettervirkninger.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Data hos barn er begrensede. Verdier for farmakokinetikkparametere vises i tabellen nedenfor.

Farmakokinetikkparametere for alfentanil i pediatrisk populasjon			
	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 barn er oppgitt som områder av gjennomsnittsverdier. CL = clearance, Vd _{ss} = distribusjonsvolum ved steady-state, t _{1/2β} = halveringstid i elimineringsfasen.			

Proteinbindingen hos nyfødte er 75 % og øker til 85 % hos barn. Den farmakokinetiske informasjonen om bruk av alfentanil hos barn er begrenset. Alfentanil metaboliseres av CYP3A4. CYP3A4-

aktiviteten er lav hos nyfødte og øker etter fødselen til den når 30 til 40 % av nivået hos voksne ved 1 måneders alder.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrasjon av en enkelt, intravenøs dose på 50 mikrogram/kg er terminal halveringstid hos cirrhotiske pasienter signifikant lenger enn hos kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet forblir uendret. Den frie fraksjonen av alfentanil øker hos cirrhotiske pasienter til 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 hos cirrhotiske pasienter vil føre til en mer langvarig og uttalt effekt (se punkt 4.4.).

Nedsatt nyrefunksjon

Distribusjonsvolum og clearance av den frie fraksjonen er tilsvarende hos pasienter med nyresvikt og i den friske kontrollgruppen. Den frie fraksjonen av alfentanil hos pasienter med nyresvikt økes til 12,4 % til 19 % sammenlignet med 10,3 % til 11 % hos kontrollgruppen. Dette kan føre til en økning i den kliniske effekten av alfentanil (se pkt. 4.4.).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Alfentanil viste ikke mutagent potensial i tester *in vitro* (Ames test) og *in vivo* (mikronuklei og dominant dødelig gen). Reproduksjonstoksisitetsstudier utført hos rotter og kaniner viste ikke teratogenisitet. Embryocidale effekter ble observert i forbindelse med toksisitet hos moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før åpning

3 år.

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynningene (se pkt. 6.6) er påvist til 48 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukstiden og forholdene før bruk brukerens ansvar. Vanligvis er ikke dette lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Holdbarhet etter åpning

Produktet må brukes umiddelbart etter at beholderen er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller på 2 ml og 10 ml (type I)

Fargeløse hetteglass av glass (type I) på 50 ml, med propp av brombutylgummi og aluminiumskork.

Pakningsstørrelser:

Originalpakningen inneholder 5/10 ampuller på 2 ml hver

Originalpakningen inneholder 5/10 ampuller på 10 ml hver

Originalpakningen inneholder 1/5/10 hetteglass på 50 ml hver

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Alfentanil Hameln kan fortynnes med natriumklorid 0,9 % oppløsning, glukose 5 % oppløsning, glukose 5 % + natriumklorid 0,9 % oppløsning eller Ringer-laktat oppløsning til en konsentrasjon på 25–80 mikrogram/ml. Slike fortynninger er compatible med plastposer og tilførselssett.

Ikke anvendt oppløsning fra åpnete ampuller eller hetteglass bør kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10643

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.05.2016

Dato for siste fornyelse: 25.03.2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022