

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1 ml oppløsning inneholder: alfentanilhydroklorid tilsvarende 500 mikrogram alfentanil.

Hver 2 ml ampulle inneholder alfentanilhydroklorid tilsvarende 1 mg alfentanil.

Hver 10 ml ampulle inneholder alfentanilhydroklorid tilsvarende 5 mg alfentanil.

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium (se pkt. 4.4).

Hver 2 ml ampulle inneholder 7,1 mg natrium.

Hver 10 ml ampulle inneholder 35,4 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning uten synlige partikler.

pH i oppløsningen er 4,0–6,0.

Osmolalitet er 270–310 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alfentanil Kalceks er indisert til bruk hos voksne som:

- et analgetikum for induksjon av anestesi og/eller vedlikehold av generell anestesi

Alfentanil Kalceks er indisert til bruk hos nyfødte, spedbarn, barn og ungdom under 18 år som:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen av alfentanil skal individualiseres i henhold til alder, kroppsvekt, fysisk tilstand, underliggende patologiske forhold, samtidig bruk med andre legemidler, type kirurgi og anestesi.

Voksne pasienter

Det vanlige anbefalte doseregimet finnes i tabell 1.

Tabell 1 Vanlig anbefalt doseregime

<i>Voksne</i>	<i>Innledende</i>	<i>Tillegg</i>
Spontan respirasjon	500 mikrog (1 ml)	250 mikrog (0,5 ml)
Assistert ventilasjon	30-50 mikrog/kg	15 mikrog/kg

- *Korte prosedyrer og poliklinisk kirurgi*

Hos pasienter som puster spontant, skal den innledende bolusdosen gis langsomt over omtrent 30 sekunder (fortynning kan være nyttig).

Etter intravenøs administrering hos voksne pasienter som ikke er formedisinert, kan 500 mikrog (1 ml) alfentanil forventes å ha topp effekt etter 90 sekunder, og å gi analgesi i 5–10 minutter.

- *Prosedyrer av middels og lang varighet*

Perioder med mer smertefulle stimuli kan takles med gjentatt administrering av 250 mikrog (0,5 ml) alfentanil. For mer langvarige prosedyrer vil det være nødvendig med ytterligere administrering.

Hos ventilerte pasienter skal den siste dosen med alfentanil ikke gis senere enn ca. 10 minutter før operasjonen avsluttes, for å unngå at respirasjonsdepresjon fortsetter etter at operasjonen er fullført.

Hos ventilerte pasienter som gjennomgår mer langvarige prosedyrer, kan alfentanil infunderes med 0,5-1 mikrog/kg/minutt. Adekvate konsentrasjoner av alfentanil i plasma vil bare oppnås raskt hvis det før denne infusjonen gis en metningsdose på 50–100 mikrog/kg som bolus eller rask infusjon over 10 minutter.

Lavere doser kan være tilstrekkelig, for eksempel når anestesi suppleres med andre stoffer.

Infusjonen skal seponeres i opptil 30 minutter før operasjonen forventes avsluttet.

Hvis infusjonshastigheten økes, kan det forlenge rekonvalesensen. Supplering av anestetikumet, om nødvendig, i perioder med smertefulle stimuli, administreres best med ekstra bolusdoser med alfentanil (500 mikrog til 1 mg, tilsvarende 1–2 ml) eller lave konsentrasjoner av et flyktig stoff i korte perioder.

Pasienter med alvorlige brannskader som krever bandasjer osv., har fått en metningsdose på 18-28 mikrog/kg/min i opptil 30 minutter uten å trenge mekanisk ventilasjon.

Ved hjertekirurgi, når det brukes som eneste anestetikum, har doser i området 12–50 mg/time vært brukt.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Utstyr for assistert ventilasjon bør være tilgjengelig for bruk hos barn i alle aldre, selv for kortvarige 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 for tidlig fødte. Clearance og proteinbinding er lavere, og en lavere alfentanildose kan være påkrevd. Nyfødte bør overvåkes tett, 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 (12 til 17 år): Farmakokinetikken til alfentanil hos ungdom tilsvarer den hos voksne, og ingen spesifikke doseanbefalinger kreves.

Doseanbefalinger for pедиатriske 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 mikrog/kg alfentanil egnet til induksjon av anestesi (dvs. som tilskudd til propofol eller inhalerbar anestesi) eller som analgetikum. Ytterligere boluser med alfentanil 5 til 10 mikrog/kg alfentanil med passende intervaller kan administreres.

For å opprettholde analgesi hos barn under kirurgisk inngrep, kan alfentanil administreres med en infusjonshastighet på 0,5 til 2 mikrog/kg/min. Dosen må titreres opp eller ned i samsvar med behovene til den enkelte pasient. I kombinasjon med et intravenøst anestesimiddel er anbefalt dose ca. 1 mikrog/kg/min.

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

Nedsatt leverfunksjon

Det kan være påkrevd med reduserte doser (se pkt. 4.4 “Spesielle doseringsvurderinger” og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Clearance av alfentanil er uendret ved nyresvikt. Det foreligger imidlertid en økning av den frie fraksjonen, og derfor kan det være påkrevd med lavere doser (se pkt. 4.4 “Spesielle doseringsvurderinger” og 5.2).

Eldre og personer med nedsatt allmennhelsetilstand

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

Pasienter med samtidig komorbiditet

Alfentanil må titreres med forsiktighet hos pasienter med følgende tilstander:

- ukontrollert hypotyreoidisme
- lungesykdom, særlig i tilfeller med redusert respirasjonskapasitet
- skadelig alkoholforbruk eller nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er påkrevd med forlenget postoperativ overvåking av disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Alfentanil Kalceks bør administreres som bolusinjeksjoner (korte inngrep) eller bolus med gjentatt administrering av alfentanil eller som infusjon (lange, smertefulle kirurgiske inngrep).

Alfentanil bør bare gis av personer som har fått opplæring i administrasjon av generell anestesi og håndtering av respirasjonseffekter av potente opioider.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Respirasjonsdepresjon er doseavhengig og kan reverseres med en spesifikk opioidantagonist (nalokson). Flere doser av nalokson 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 den postoperative perioden. Pasientene bør derfor overvåkes på en adekvat måte. Gjenopplivingsutstyr og opioidantagonister bør være lett tilgjengelige. Hyperventilering under anestesi kan endre pasientens respons på CO₂ og dermed påvirke respirasjonen postoperativt.

Muskelrigiditet

Muskelrigiditet som også kan omfatte torakale muskler, kan oppstå, og kan føre til respirasjonsdepresjon. Dette kan unngås ved sakte intravenøs injeksjon (vanligvis tilstrekkelig for lavere doser), premedisinering med benzodiazepiner og bruk av muskelavslappende midler. Ikke-epileptiske (myo-)klone bevegelser kan oppstå.

Myasthenia gravis

Alfentanil kan forårsake muskelrigiditet etter intravenøs administrasjon, og dette er en indikasjon for bruk av muskelavslappende midler. Alfentanil bør derfor ikke brukes til pasienter med myasthenia gravis da bruk av muskelavslappende midler ikke er hensiktsmessig hos disse personene.

Hjertesykdom

Bradykardi og mulig hjertestans 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.

Spesielle doseringsvurderinger

Opioider kan fremkalle hypotensjon, særlig hos hypovolemiske pasienter og pasienter med hjertesvikt. Induksjonsdoser må justeres og administreres langsomt for å unngå kardiovaskulær depresjon. Egnede tiltak må tas for å opprettholde stabilt arteriestrykk.

Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med craniocerebrale traumer og økt intrakranielt trykk. Hurtige bolusinjeksjoner av opioider må unngås ved tilfeller av kompromittert cerebral blodgjennomstrømming da et kortvarig fall i arteriestrykk kan etterfølges av en kortvarig reduksjon i cerebralt perfusjonstrykk.

Alfentanil må titreres med forsiktighet hos pasienter med følgende tilstander:

- ukontrollert hypotyreoidisme
- lungesykdom, særlig i tilfeller med svekket respirasjonskapasitet
- skadelig alkoholforbruk eller nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er også påkrevd med forlenget postoperativ overvåking av disse pasientene.

Det skal utvises særlig forsiktighet hos pasienter med obstruktiv lungesykdom eller respirasjonsdepresjon (hvis de ikke blir ventilert).

Pasientene bør tilrådes å seponere monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) 2 uker før kirurgi (se pkt. 4.5).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med 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 psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

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

Eldre

Dosen bør reduseres hos eldre og personer med nedsatt allmenntilstand (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Det kan foreligge en høyere risiko for respirasjonskomplikasjoner når alfentanil administreres til nyfødte og svært små barn sammenlignet med eldre barn og voksne. Derfor bør små barn overvåkes

umiddelbart etter oppstart av alfentanil administrasjonen. Utstyr for assistert ventilasjon bør være tilgjengelig for bruk hos barn i alle aldre, også ved kortvarige 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 hos barnet (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dersom det blir administrert store mengder av oppløsningen (dvs. mer enn 6,5 ml, tilsvarende mer enn 1 mmol natrium), skal det tas hensyn til følgende:

Dette legemidlet inneholder 3,54 mg natrium pr. ml oppløsning, tilsvarende 0,18 % av maksimalt daglig inntak på 2 g natrium i henhold til anbefaling fra WHO.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som modifierer effekten av alfentanil

Andre hemmere av sentralnervesystemet (CNS)

Barbiturater, benzodiazepiner, antipsykotika (nevroleptika), generelle anestetika og andre ikke-selektive CNS-hemmende midler (f.eks. alkohol) kan forsterke respirasjonsdepresjonen av opioider. Når pasientene har fått slike legemidler, vil en lavere dose alfentanil enn vanlig være nødvendig.

Likeledes bør dosen med CNS-hemmere være lavere etter administrasjon av alfentanil.

Samtidig bruk av alfentanil hos pasienter med spontan respirasjon kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon, uttalt sedasjon, koma og dødsfall.

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

CYP3A4-hemmere (cytokrom P450 3A4)

Alfentanil metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450 3A4. *In vitro*-data antyder at potente cytokrom P450 3A4-enzymhemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) kan hemme metabolismen av alfentanil. Humane farmakokinetikkdata antyder at metabolismen av alfentanil hemmes av flukonazol, vorikonazol, 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 være nødvendig å redusere dosen av alfentanil.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

MAO-hemmere bør seponeres to uker før alle kirurgiske eller anestetiske prosedyrer (se pkt. 4.4).

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.

Effekten av alfentanil på andre legemidler

Etter administrasjon av alfentanil bør dosen av andre CNS-hemmere reduseres. Dette er særlig viktig etter kirurgi siden dyp analgesi er ledsaget av markert respirasjonsdepresjon som kan vedvare eller oppstå igjen i den postoperative perioden. Administrasjon av en CNS-hemmer, f.eks. benzodiazepin, i denne perioden kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon disproporsjonalt.

Effekten av alfentanil på biotransformasjonen av andre legemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Selv om det ikke er observert teratogene eller akutte embryotoksiske effekter i dyrestudier, foreligger det utilstrekkelige data til å kunne evaluere skadelige effekter hos mennesker. Det er derfor nødvendig å vurdere mulig risiko og fordeler før administrasjon av Alfentanil Kalceks til gravide pasienter.

Intravenøs administrasjon under fødsel (inkludert keisersnitt) anbefales ikke fordi Alfentanil Kalceks går over i placenta, og kan undertrykke spontan respirasjon etter fødselen. Hvis alfentanil likevel administreres, må utstyr for assistert ventilasjon være umiddelbart tilgjengelig for bruk hos mor og barn om nødvendig. En opioidantagonist må alltid være tilgjengelig for barnet. Halveringstiden til opioidantagonisten kan være kortere enn halveringstiden til alfentanil, og derfor kan gjentatt administrasjon av opioidantagonisten være nødvendig (se pkt. 4.4).

Amming

Alfentanil utskilles i morsmelk. Derfor anbefales ikke amming eller bruk av oppsamlet morsmelk 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 skadelige effekter med hensyn til 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.

Det skal anbefales at pasienten ikke kjører bil eller bruker maskiner i minst 24 timer etter administrasjon av alfentanil.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av alfentanil ble evaluert hos 1157 personer som deltok i 18 kliniske studier. Alfentanil ble administrert for induksjon av anestesi eller som analgetisk/anestetisk tillegg til lokal og generell anestesi ved kortvarige -, middels - og langvarige kirurgiske inngrep. Deltagerne i de kliniske studiene tok minst én dose alfentanil og genererte sikkerhetsdata.

Basert på sikkerhetsdata som ble innsamlet fra disse studiene var de vanligst rapporterte bivirkningene (bivirkningsforekomst ≥ 5 %): kvalme (17 %), oppkast (14 %), apné (8,6 %), bevegelseshemming (7,9 %) og bradykardi (5,4 %).

Følgende tabell viser bivirkninger av bruken av alfentanil som ble rapportert enten fra kliniske studier eller erfaringer etter markedsføring.

Tabell 2 Bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Allergiske reaksjoner (som f.eks. anafylakse, anafylaktoid reaksjon, urtikaria)
Psykiatriske lidelser Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Eufori
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Uro, gråt
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Desorientering

Nevrologiske sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Bevegelsesforstyrrelser, svimmelhet, døsighet, dyskinesi Hodepine, søvnighet, manglende respons på stimuli Bevissthetstap (i postoperativ periode), kramper, myoklonus
Øyesykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Synsforstyrrelser Miose
Hjertesykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Bradykardi, takykardi Arytmi, redusert hjerterefrekvens Hjertestans
Karsykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Hypotensjon, hypertensjon Smerter i venene
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum 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 utifra tilgjengelige data)	Apné Hikke, hyperkapni, laryngospasme, respirasjonsdepresjon (også med dødelig utfall) Bronkospasme, epistakse Respirasjonsstans, hoste
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Allergisk dermatitt, hyperhidrose Kløe Erytem, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Muskelrigiditet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Frysninger, smerter på injeksjonsstedet, fatigue Smerte

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Feber
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerter under medisinske prosedyrer
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Postoperativ uro, luftveiskomplikasjoner etter anestesi, postoperativ forvirring
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Nevrologiske anestesikomplikasjoner, prosedyrekomplikasjoner, komplikasjoner med endotrakeal intubering

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, 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 rykninger 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/pasientmelding

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering viser seg som en forlengelse av de farmakologiske effektene. Ulike grader av respirasjonsdepresjon kan oppstå, alt fra bradypné til apné.

Behandling

I tilfelle hypoventilasjon eller apné, bør oksygen administreres og respirasjonen bør assisteres eller kontrolleres etter behov. En spesifikk opioidantagonist, som nalokson, bør brukes 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 antagonist være nødvendig.

Hvis respirasjonsdepresjon er forbundet med muskelrigiditet, kan et intravenøst nevromuskulært blokkerende middel være nødvendig for å lette respirasjonen.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioidanestetika, ATC-kode: N01A H02

Alfentanil er et potent, hurtig- og korttidsvirkende opioidanalgetikum, som er kjemisk relatert til fentanyl. Etter intravenøs administrasjon av alfentanil setter virkningen inn nesten umiddelbart. Innsettingen av effekt tilsvarer bare en firedel av en ekvianalgetisk fentanyldose. Maksimal analgetisk effekt og respirasjonsdepresjonseffekt oppstår innen 1–2 minutter.

Effekten av alfentanil varer bare en tredel av det en ekvianalgetisk fentanyldose gjør, og er klart doseavhengig. Infusjon foretrekkes for analgesi som skal vare i over 60 minutter. Depresjonseffekten

av alfentanil 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 er doseavhengig.

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

Ved doser opptil 200 mikrog/kg alfentanil, var det ingen signifikant økning i histaminkonsentrasjonen eller kliniske tegn på histaminfrisetting.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alfentanil er et syntetisk opioid med μ -agonistisk farmakologisk effekt. Alfentanil skal kun brukes intravenøst.

Distribusjon

Den lave graden av ionisering (11 % ved pH 7,4) bidrar til rask distribusjon. Distribusjonen til vev er begrenset. Det samlede distribusjonsvolumet varierer fra 0,4 til 1,0 l/kg, omtrent en fjerdedel til en tittel av distribusjonsvolumet til fentanyl.

Alfentanils begrensede lipidløselighet og sterke plasmaproteinbinding (92 %) bidrar til det begrensede distribusjonsvolumet.

Biotransformasjon

Alfentanil metaboliseres hovedsakelig i leveren. Bare 1 % alfentanil gjenfinnes uendret 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 halveringstider på 83–233 minutter. Plasmaclearance hos personer under 40 år var gjennomsnittlig 356 ml/min og reduseres med ca. 8 % hvert tiår etter fylte 40 år. Utskillelsen skjer raskt: sekvensielle distribusjonshalveringstider er 1 og 14 min, og den samlede halveringstiden er 90–111 min (intervall 50–150 min), som er flere ganger kortere enn den til fentanyl og sufentanil. Når steady state er oppnådd ved infusjon, forblir halveringstiden uendret.

Når administrasjonen opphører, våkner pasienten raskt uten opioide ettervirkninger.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

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

Tabell 3 Farmakokinetiske parametere for alfentanil hos barn

Farmakokinetiske parametere for alfentanil hos barn			
	$t_{1/2\beta}$ (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 til termin (0-27 dager) Svangerskapsuke: 35-41 uker; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Spedbarn og småbarn i alderen 28 dager – 23 måneder; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Barn i alderen 2-11 år; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Ungdom i alderen 12-14 år; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

NB! Data for nyfødte, spedbarn og barn er oppgitt som områder av gjennomsnittsverdier.
CL = clearance. V_{dss} = distribusjonsvolum ved steady state. $t_{1/2\beta}$ = halveringstid i eliminasjonsfasen

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 måneds alder. CYP3A4-aktiviteten øker ytterligere til 45 % når barnet er 6 måneder, 80 % når det er 12 måneder og når samme nivå som hos voksne når barnet er 6 år.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrasjon av en enkelt, intravenøs dose på 50 mikrog/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 av den frie fraksjonen, 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 økt klinisk effekt av alfentanil (se pkt. 4.2. og 4.4.).

Nedsatt nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosetoksisitet, mutagenisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Med tanke på mulig karsinogent potensial med alfentanil, er langtids dyrestudier ikke tilgjengelige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (for justering av pH)
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

4 år

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for 48 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C (se pkt. 6.6).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar. Vanligvis skal ikke dette være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning eller første åpning (anbrudd) av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml og 10 ml type I hydrolytiske glassampuller av borosilikatglass med skår i ampullens hals ("one point cut").

Ampullene er pakket i mellomlegg av polyvinylklorid. Mellomleggene er pakket i en pappeske.

Pakningsstørrelser:

5 eller 10 ampuller med 2 ml

5 eller 10 ampuller med 10 ml

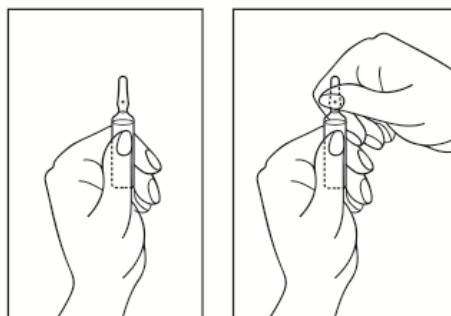
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Instruksjoner for klargjøring av fortynnet oppløsning:

- Undersøk ampullen nøye visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten synlige partikler skal brukes.
- Bruk hansker ved åpning av ampullen.
- Slik åpnes ampullen:
 - 1) Snu ampullen slik at den fargede tuppen peker oppover. Dersom det er noe oppløsning igjen øverst i ampullen, bank forsiktig med fingeren slik at all oppløsning samles nederst i ampullen.
 - 2) Bruk begge hendene til å åpne; hold nederste delen av ampullen med den ene hånden og bruk den andre hånden til å brette den øverste delen av ampullen av, i retning vekk fra den fargede tuppen (se på bildene nedenfor).



- Bruk legemidlet umiddelbart etter at ampullen er åpnet.
- Innholdet i ampullen skal fortynnes til en konsentrasjon på 25-80 mikrog/ml med:
 - 0,9 % natriumkloridoppløsning, eller
 - 5 % glukoseoppløsning, eller
 - Ringer-laktat oppløsning.
- Kast alt ikke anvendt legemiddel.
- Dersom hud blir utilsiktet eksponert, skal det aktuelle området skylles med vann. Unngå bruk av såpe, alkohol og andre vaskemidler som kan forårsake kjemisk eller fysisk skade på huden.

Slike fortynnede oppløsninger er kjemisk og fysisk stabile når de kommer i kontakt med vanlig brukt intravenøst administrasjonsutstyr.

For holdbarhet av fortynnet oppløsning, se pkt. 6.3.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Latvia

Tlf.: +371 67083320
e-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12424

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2023