

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfentanil Hameln 0,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller:

543,8 mikrogram alfentanilhydrokloridhydrat motsvarande 500 mikrogram alfentanil.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

Det här läkemedlet innehåller:

- 7,1 mg (eller 0,31 mmol) natrium per 2 ml ampull, det vill säga i stort sett "natriumfritt".
- 35,4 mg (eller 1,54 mmol) natrium) per 10 ml ampull, vilket motsvarar 2 % av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag på 2 g natrium för vuxen person.
- 177 mg (eller 7,70 mmol) natrium per 50 ml injektionsflaska, vilket motsvarar 9 % av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag på 2 g natrium för vuxen person.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning (pH 4,0–6,0)

Osmolalitet: 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AlfentanilHameln är indicerat för vuxna:

- som ett analgetikum för induktion av anestesi
- som ett komplement för att upprätthålla narkos

På grund av dess snabba och kortvariga effekt används alfentanil som opioidanalgetikum vid korta ingrepp och dagkirurgi, samt som analgetiskt komplement vid medellånga och långa ingrepp, då perioder med ökad smärta kan hanteras med små tilläggsdoser av alfentanil alternativt med justering av infusionshastigheten.

Alfentanil Hameln är indicerat för användning hos nyfödda, spädbarn och barn:

- som opioidanalgetikum tillsammans med ett hypnotikum för att inducera anestesi
- som ett opioidanalgetikum vid narkos samt vid både korta och längre kirurgiska ingrepp

4.2 Dosering och administreringsätt

Alfentanil Hameln bör doseras individuellt med hänsyn till ålder, kroppsvikt, fysisk status, bakomliggande sjukdomstillstånd, annan medicinering samt typ av operation och anestesi.

För att undvika bradykardi bör en liten intravenös dos antikolinergikum ges precis före induktion.

Dosering

Vuxna

För induktion av anestesi

En intravenös bolusdos på 120 mikrogram/kg (17 ml/70 kg) alfentanil inducerar hypnos och analgesi samtidigt som kardiovaskulär stabilitet hos patienter upprätthålls med adekvat muskelavslappning.

För korta ingrepp och användning hos patienter vid dagkirurgi

Små doser alfentanil är lämpliga för mindre, korta men smärtsamma kirurgiska ingrepp och användning hos patienter vid dagkirurgi under förutsättning att bra övervakningsutrustning finns till hands.

En intravenös bolusdos på 7-15 mikrogram/kg (1-2 ml/70 kg) räcker för ingrepp som tar mindre än 10 minuter. Om ingreppet tar längre än 10 minuter kan ytterligare tilläggsdoser på 7-15 mikrogram/kg (1-2 ml/70 kg) ges var 10–15 minut eller vid behov.

Spontanandning kan i de flesta fall upprätthållas med en dos som inte överskrider 7 mikrogram/kg (1 ml/70 kg) och som injiceras långsamt. Förslag på tilläggsdoser med denna teknik är 3,5 mikrogram/kg (0,5 ml/70 kg).

Postoperativt illamående är oftast relativt kortvarigt och kan enkelt kontrolleras med konventionella metoder.

För medellånga ingrepp

Den initiala intravenösa bolusdosen bör anpassas till beräknad operationstid enligt följande:

Beräknad operationstid i minuter	Alfentanil intravenös bolusdos	
	mikrogram/kg	ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

När ingreppet tar längre tid än beräknat eller mer traumatisk än väntat kan analgesin upprätthållas med något av följande:

- tilläggsdoser på 15 mikrogram/kg (2 ml/70 kg) alfentanil vid behov. För att undvika postoperativ andningsdepression bör den sista dosen alfentanil inte ges under de sista 10 minuterna av ingreppet eller
- infusion av alfentanil med en hastighet på 1 mikrogram/kg/minut (0,14 ml/70 kg/minut) fram till 5–10 minuter före beräknat operationsslut.

Perioder av mycket smärtsamt stimuli kan enkelt motverkas med små tilläggsdoser alfentanil eller genom att tillfälligt öka infusionshastigheten. När alfentanil används utan lustgas/syrgas eller andra inhalationsanestetika bör underhållsdosen alfentanil ökas.

För längre ingrepp (>2 timmar)

Alfentanil kan användas som analgetikum vid anestesi för långvariga kirurgiska ingrepp, särskilt då snabb extubering är indicerat. Optimal analgetisk effekt och stabilt autonomt tillstånd upprätthålls med en individuellt anpassad initial intravenös dos och genom att justera infusionshastigheten efter graden av kirurgisk stimuli och patientens reaktioner.

Pediatrisk population

Utrustning för assisterad ventilation bör finnas till hands för användning hos barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barn andas spontant.

Uppgifter om användning hos barn, särskilt i åldersgruppen 1 månad till 1 år, är begränsade (se avsnitt 5.2).

Nyfödda (0-27 dagar): Farmakokinetiken varierar mycket hos nyfödda, särskilt hos prematura barn. Clearance och proteinbindning är lägre och kan kräva en lägre dos alfentanil. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen alfentanil titreras efter hur barnet svarar på behandlingen.

Spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader): Clearance kan vara högre hos spädbarn och småbarn jämfört med vuxna. För att upprätthålla analgesi kan infusionshastigheten av alfentanil behöva ökas.

Barn (2–11 år): Clearance kan vara högre hos barn och infusionshastigheten kan behöva ökas.

Ungdomar: Hos ungdomar är alfentanils farmakokinetik liknande den hos vuxna och ingen särskild dosrekommendation behövs.

Doseringsrekommendationer hos pediatrika patienter

På grund av stor variation hur yngre barn svarar på alfentanil är det svårt att fastställa doseringsrekommendationer för yngre barn. För äldre barn anses en bolusdos på 10-20 mikrogram/kg alfentanil vara lämplig för induktion av anestesi (dvs. som tillägg till propofol eller inhalationsanestesi) eller som analgetikum. Ytterligare bolusdoser på 5-10 mikrogram/kg alfentanil kan ges i lämpliga intervall.

För att upprätthålla analgesi hos barn under operation kan Alfentanil Hameln ges med en infusionshastighet mellan 0,5–2 mikrogram/kg/min. Dosen måste titreras upp eller ned efter den enskilda patientens behov. Vid kombination med ett intravenöst anestetikum rekommenderas en doshastighet på ca 1 mikrogram/kg/min.

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna och muskelrigiditet när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn. Nödvändiga försiktighetsåtgärder beskrivs i avsnitt 4.4.

Äldre och svaga patienter

Den initiala dosen bör reduceras hos äldre (> 65 år) och svaga patienter. Effekten av den initiala dosen bör tas med i beräkningen av tilläggsdoser.

Administreringssätt

Alfentanil Hameln administreras intravenöst som bolusinjektioner (vid korta ingrepp) eller bolusinjektioner kompletterat med tilläggsdoser eller genom infusion (vid långa smärtsamma ingrepp) och bör endast ges av sjukvårdspersonal utbildade i administrering av narkos och hantering av potenta opioiders inverkan på andningsvägarna.

Alfentanil Hameln kan blandas med natriumklorid 0,9 %-lösning, glukos 5 %-lösning, glukos 5 % + natriumklorid 0,9 %-lösning eller Ringer-laktat.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Som för alla potenta opioider:

Andningsdepression är dosrelaterat och kan upphävas med en specifik opioidantagonist såsom naloxon, men ytterligare doser av den senare kan vara nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av opioidantagonisten. Djup analgesi åtföljs av en tydlig andningsdepression och medvetslöshet, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienterna ska därför stå kvar under lämplig övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska

finnas till hands. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO₂ och således påverka andningen postoperativt.

Induktion av muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna, kan förekomma, men kan förhindras med följande åtgärder: långsam intravenös injektion (vanligtvis tillräckligt vid låga doser), premedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappnande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska ryckningar kan förekomma.

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan inträffa om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika eller om alfentanil kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.

Opioider kan framkalla hypotoni, framför allt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

Snabba bolusinjektioner av opioider bör undvikas till patienter med nedsatt cerebral cirkulation. Hos denna patientgrupp har den övergående sänkningen av medelartärtrycket i vissa fall åtföljts av kortvarig reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av Alfentanil Hameln och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Alfentanil Hameln samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tolerans och opioidmissbruk (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidmissbruk kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Långvarig användning av detta läkemedel kan för alla patienter leda till läkemedelsberoende (missbruk), även vid terapeutiska doser.

Upprepad användning av opioider kan leda till opioidmissbruk (opioid use disorder). Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidmissbruk är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Doseringen bör minskas hos äldre och försvagade patienter.

Opioider bör titreras med försiktighet till patienter med något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreos, lungsjukdom, minskad respiratorisk reserv, alkoholism och nedsatt lever- eller njurfunktion. Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Alfentanil kan vara beroendeframkallande på grund av dess kemiska struktur och morfinliknande egenskaper. När alfentanil endast ges intraoperativt (såsom det avses) som anestetikum är beroendeutveckling inte att förvänta.

Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (opioid-induced hyperalgesia [OIH]) är ett paradoxalt svar på en opioid, särskilt vid höga doser eller kronisk användning, där smärtupplevelsen ökar trots stabil eller ökad opioidexponering. Det skiljer sig från tolerans, som kräver högre doser opioider för att uppnå samma analgetiska effekt eller för att behandla återkommande smärta. OIH kan visa sig med ökad smärtintensitet, mer generaliserad (dvs. mindre fokal) smärta eller smärta från vanliga (dvs. icke-smärtsamma) stimuli (allodyni) utan tecken på sjukdomsprogression. Om OIH misstänks ska opioiddosen minskas eller trappas ned när det är möjligt.

Pediatrik population

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn jämfört med användning hos äldre barn och vuxna. På grund av detta bör yngre pediatrika patienter övervakas direkt efter att administreringen av alfentanil påbörjats. Utrustning för assisterad ventilation bör finnas till hands för användning på barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barn andas spontant.

Om alfentanil används hos nyfödda och yngre spädbarn bör samtidig användning av ett muskelrelaxerande medel övervägas på grund av risken för muskelrigiditet. Alla barn bör övervakas tillräckligt länge efter att behandlingen med alfentanil har avslutats för att säkerställa att barnet åter kan andas spontant.

För nyfödda kan en lägre dos av alfentanil vara nödvändig på grund av de farmakokinetiska variationerna. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen alfentanil titreras efter hur barnet svarar på behandlingen (se avsnitt 4.2).

Denna medicinska produkt innehåller natrium

Detta bör beaktas hos patienter som står på en natriumkontrollerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar effekten av alfentanil

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNSdepressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Andra centrala nervsystems (CNS)-dämpande medel

Läkemedel som barbiturater, neuroleptika, allmänbedövande medel och andra icke-selektiva CNS-hämmare (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider.

Vid samtidigt bruk av dessa medel krävs en lägre dos alfentanil än vanligt. Samtidig användning av alfentanil hos patienter med spontanandning kan öka risken för andningsdepression, djup sedering, koma och dödsfall (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Alfentanils inverkan på andra läkemedel

Efter administrering av alfentanil bör dosen av andra CNS-dämpande läkemedel minskas. Detta är särskilt viktigt efter kirurgiska ingrepp, eftersom djup analgesi åtföljs av markant andningsdepression som kan fortsätta eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-dämpande medel såsom bensodiazepiner under denna period kan oproportionerligt öka risken för andningsdepression (se ovan).

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Alfentanil metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 3A4. *In vitro*-data tyder på att potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan hämma metabolismen av alfentanil. Tillgängliga farmakokinetiska data indikerar att metabolismen av alfentanil hämmas av

flukonazol, vorikonazol, erytromycin, diltiazem och cimetidin (som är kända cytokrom 450 3A4-hämmare). Detta kan innebära en ökad risk för förlängd eller fördröjd andningsdepression. Samtidig användning av dessa läkemedel kräver specialistvård och särskild observation av patienterna och det kan vara nödvändigt att sänka dosen alfentanil.

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare

Det är vanligtvis rekommenderat att avbryta behandling med MAO-hämmare 2 veckor före eventuella kirurgiska ingrepp eller anestesi.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av alfentanil och ett serotonergt medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Läkemedel vilkas metabolism påverkas av alfentanil

I kombination med alfentanil ökar blodkoncentrationen av propofol med 17 % jämfört med administrering utan alfentanil. Samtidig användning av alfentanil och propofol kan kräva dossänkning av alfentanil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifterna som finns tillgängliga är otillräckliga för att utvärdera de skadliga effekterna hos människor. Inga teratogena eller akuta embryotoxiska effekter har observerats vid djurförsök. Användning av alfentanil under graviditet rekommenderas inte och de möjliga riskerna bör ställas i relation till de eventuella fördelarna innan läkemedlet administreras till gravida patienter.

Långvarig användning av opioider under graviditeten innebär en risk för neonatalt abstinenssyndrom, vilket kan vara livshotande om det inte upptäcks och behandlas.

Intravenös administrering under förlossning (inklusive kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom alfentanil passerar placenta och eftersom fostrets andningscentrum är särskilt känsligt för opioider. Om alfentanil ändå administreras måste utrustning för assisterad ventilation finnas omedelbart tillgängligt vid behov. En opioidantagonist till barnet måste alltid finnas till hands. Halveringstiden för opioidantagonisten kan vara kortare än halveringstiden för alfentanil och därför kan upprepade administrering av opioidantagonisten vara nödvändig.

Amning

Alfentanil kan passera över i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Amning rekommenderas därför inte förrän 24 timmar efter behandling med alfentanil.

Fertilitet

Uppgifterna kring effekterna av alfentanil på manlig eller kvinnlig fertilitet hos människor är begränsade.

Djurförsök tyder inte på några direkta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfentanil har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid tidig utskrivning bör patienter få rådet att inte köra eller använda maskiner förrän minst 24 timmar efter administrering.

4.8 Biverkningar

Alfentanils säkerhet utvärderades hos 1 157 personer i 18 kliniska studier. Alfentanil administrerades som anestetiskt induktionsmedel eller som analgetiskt/anestetiskt adjuvans för regional anestesi eller narkos vid korta, medellånga och långa operationer. Dessa personer fick minst en dos alfentanil och utgör säkerhetsdata.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under de kliniska studierna (≥ 5 % incidens) var: illamående (17 %), kräkningar (14 %), apné (8,6 %), bradykardi (5,4 %) samt rörelsestörningar (7,9 %).

Biverkningar från kliniska studier eller som har rapporterats vid klinisk användning av alfentanil anges enligt följande frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner och urtikaria)

Psykiska störningar

Vanliga: Känsla av välbefinnande och eufori

Sällsynta: agitation, gråt

Mycket sällsynta: desorientering

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: rörelsestörningar, yrsel, sedation, dyskinesi

Mindre vanliga: huvudvärk, somnolens, avsaknad av reaktion på stimuli

Mycket sällsynta: medvetandeförlust (postoperativt), konvulsioner, myokloni

Ögon

Vanliga: synstörning

Mycket sällsynta: mios

Hjärtat

Vanliga: bradykardi, takykardi

Mindre vanliga: arytmier, minskad hjärtfrekvens

Mycket sällsynta: hjärtstillestånd

Blodkärl

Vanliga: hypotoni, hypertoni

Sällsynta: vensmärta

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: apné

Mindre vanliga: hicka, hyperkapni, laryngospasm, andningsdepression (även med dödsfall)

Sällsynta: bronkospasm, näsblödning

Mycket sällsynta: andningsstillestånd, hosta

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: allergisk dermatit, hyperhidros

Sällsynta: pruritus

Mycket sällsynta: erytem, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelrigiditet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet, frossa, smärta vid injektionsstället

Mindre vanliga: smärta

Mycket sällsynta: pyrexia

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: smärta vid behandling

Mindre vanliga: postoperativ konfusion, postoperativ agitation, luftvägskomplikationer vid anestesi

Sällsynta: neurologiska komplikationer vid anestesi, komplikationer vid behandling, komplikationer vid endotrakeal intubering

Pediatrisk population

Frekvensen, typen och graden av biverkningar hos barn och ungdomar är liknande de hos vuxna, med undantag för följande:

Lätt till måttlig muskelrigiditet har ofta setts hos nyfödda, dock har endast ett litet antal nyfödda inkluderats i de kliniska studierna. Svår rigiditet och ryckningar kan inträffa i mindre vanliga fall och kan åtföljas av övergående nedsatt andningsförmåga, särskilt vid höga doser alfentanil eller vid snabb intravenös injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av alfentanil manifesteras som en förstärkning av de farmakologiska effekterna.

Beroende på individens känslighet kan den kliniska bilden bestämmas främst utifrån graden av andningsdepression, som kan variera från bradypné till apné.

Behandling

Vid hypoventilation eller apné skall andningen assisteras eller kontrolleras och vid behov ges extra syrgastillskott. En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, bör användas enligt indikation för att kontrollera andningsdepressionen. Detta utesluter inte användning av flera omedelbara motåtgärder. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan således behövas.

Om andningsdepressionen förknippas med muskelrigiditet kan en intravenös neuromuskulär blockerare krävas för att underlätta assisterad eller kontrollerad andning.

Patienten bör observeras noggrant och kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag bör bibehållas. Om hypotonin är allvarlig eller om den kvarstår bör risken för hypovolemi övervägas och i förekommande fall kontrolleras med lämplig parenteral vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: opioidanestetika
ATC-kod: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanil är ett potent, korttidsverkande, syntetiskt opioidanalgetikum med μ -agonistiska farmakologiska effekter som är kemiskt besläktad med fentanyl. Vid intravenös tillförsel av alfentanil sätter analgesin in nästan omedelbart; inträdet av effekten uppgår till endast en fjärdedel av den hos en ekvianalgetisk dos fentanyl. Maximal analgetisk och andningsdeprimerande effekt framträder inom 1-2 minuter (jämfört med 30 minuter hos morfin).

Effektens varaktighet hos alfentanil är endast en tredjedel av en ekvianalgetisk dos fentanyl och är tydligt dosrelaterad. För analgesi som varar längre än 60 minuter är infusion att föredra. Dess dämpande effekt på andning och alveolär ventilation är också kortvarigare än hos fentanyl. I de flesta fall varar analgesin längre än andningsdepressionen. Varaktigheten och graden av andningsdepression tenderar att vara dosrelaterad.

Höga doser (> 120 mikrogram/kg) alfentanil inducerar sömn och kan användas för narkosinduktion. Induktionen är jämn, smärtfri och fri från kardiovaskulära och hormonella stressgensvar på intubering.

Liksom andra opioidanalgetika kan alfentanil beroende på dos och administreringshastighet orsaka muskelrigiditet, eufori, mios och bradykardi.

Doser på upp till 200 mikrogram/kg alfentanil har inte visat sig orsaka någon signifikant höjning av histaminnivåerna eller klinisk evidens för histaminfrisättning.

Återhämtningen efter administrering av alfentanil är snabb och jämn, med en låg incidens av postoperativt illamående och kräkningar.

Alla alfentanils effekter kan omedelbart och helt reverseras med hjälp av en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alfentanil är en syntetisk opioid med μ -agonistiska farmakologiska effekter.

Distribution

Alfentanil har sekventiella distributionshalveringstider på 0,4–2,2 min och 8–32 min. Den låga graden av jonisering (11 % vid pH = 7,4) bidrar till en snabb men begränsad distribution i vävnaden. Rapporterade distributionsvolym är 1,27–4,81 l (distributionsvolym i centrala kompartementet) och 12,1–98,2 l (distributionsvolym vid steady state). Plasmaproteinbindningen hos alfentanil är cirka 92 %.

Metabolism

Alfentanil metaboliseras främst i levern. Endast 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urin. Metaboliterna är inaktiva och 70–80 % elimineras via urinen.

Eliminering

Alfentanil elimineras snabbt efter intravenös administrering. Halveringstider för terminal eliminering har rapporterats vara 83–223 min. Plasmaclearance hos yngre personer är i genomsnitt 356 ml/min och minskar med åldern. Endast 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urin. När steady state har uppnåtts efter infusion förblir halveringstiden för eliminering oförändrad. Återhämtning sker generellt sett snabbt efter att behandling med alfentanil har avslutats och utan opioida efterverkningar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Data för användning hos barn är begränsad. Värden för farmakokinetiska parametrar presenteras i tabellen nedan.

Farmakokinetiska parametrar för alfentanil hos pediatrika patienter			
	$t_{1/2\beta}$ (timmar)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Prematura nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder 25-40 veckor; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Fullgångna nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder: 35-41 veckor; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Spädbarn och småbarn 28 dagar-23 månader; 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
Ungdomar 12-14 år; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6
Obs! Data för nyfödda, spädbarn och barn redovisas som intervall av medelvärden. CL = clearance, Vd_{ss} = distributionsvolym vid steady state, $t_{1/2\beta}$ = halveringstid i elimineringsfas.			

Proteinbindningen hos nyfödda är 75 % och ökar hos barn till 85 %. Farmakokinetisk information för användning av alfentanil hos barn är begränsad. Alfentanil metaboliseras av CYP3A4. Aktiviteten av CYP3A4 är låg hos nyfödda men ökar efter födseln för att vid 1 månads ålder nå 30 - 40 % av nivån hos vuxna.

Nedsatt leverfunktion

Efter intravenös administrering av en engångsdos på 50 mikrogram/kg är den terminala halveringstiden signifikant längre hos patienter med levercirros jämfört med kontroller. Distributionsvolymen förblir densamma. Den fria fraktionen av alfentanil ökar hos patienter med levercirros till 18,5 % jämfört med 11,5 % hos kontroller. Denna ökning av den fria fraktionen tillsammans med en minskning i clearance från 3,06 ml/min/kg hos kontroller till 1,60 ml/min/kg hos patienter med levercirros leder till en förlängd och mer uttalad effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Distributionsvolymen och clearance av den fria fraktionen är likartad hos patienter med nedsatt njurfunktion och friska kontroller. Den fria fraktionen alfentanil hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar från 12,4 - 19 % jämfört med 10,3 - 11 % hos kontroller. Detta kan leda till ökning av den kliniska effekten av alfentanil (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Alfentanil uppvisade inte mutagen potential *in vitro* (Ames test) eller *in vivo* (mikronukleära och dominanta letala gentester). Reproduktionstoxikologiska studier som genomförts på råttor och kaniner uppvisade ingen teratogenicitet. Embryocidala effekter observerades i samband med moderstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före första öppnandet

3 år.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av spädningarna (se avsnitt 6.6) har visats under 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör spädningarna användas direkt.

Om spädningen inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarhet efter första öppnandet

Produkten bör användas direkt efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda försiktighetsåtgärder gäller vid förvaring.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml och 10 ml färglösa glasampuller (typ I)

50 ml färglösa glasflaskor (typ I) med kork av bromobutylgummi och försegling av aluminium

Förpackningsstorlekar:

Ampuller med 5x2 ml och 10x2 ml

Ampuller med 5x10 ml och 10x10 ml

Injektionsflaskor med 1x50 ml, 5x50 ml och 10x50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Alfentanil Hameln kan spädas med natriumklorid 0,9 %-lösning, glukos 5 %-lösning, glukos 5 % + natriumklorid 0,9 %-lösning eller Ringer-laktat till en koncentration av 25-80 mikrogram/ml. Sådana lösningar är kompatibla med infusionspåsar och infusionsaggregat av plast.

Eventuell oanvänd lösning från öppnade ampuller eller injektionsflaskor ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-05-19
Datum för förnyat godkännande: 2021-03-25.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-07