

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfentanil Kalceks 500 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält Alfentanilhydrochlorid entsprechend 500 Mikrogramm Alfentanil.

Jede 2-ml-Ampulle enthält Alfentanilhydrochlorid entsprechend 1 mg Alfentanil.

Jede 10-ml-Ampulle enthält Alfentanilhydrochlorid entsprechend 5 mg Alfentanil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Jede 2-ml-Ampulle enthält 7,1 mg Natrium.

Jede 10-ml-Ampulle enthält 35,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,0 – 6,0.

Die Osmolalität beträgt 270 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alfentanil Kalceks ist bei Erwachsenen indiziert zur Anwendung als:

- Analgetikum zur Einleitung einer Anästhesie und/oder zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie.

Bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist Alfentanil Kalceks indiziert als:

- Opioid-Analgetikum zusammen mit einem Hypnotikum zur Einleitung einer Anästhesie
- Opioid-Analgetikum im Rahmen einer Allgemeinanästhesie sowohl für kurz als auch lang dauernde operative Eingriffe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Alfentanil sollte individualisiert werden nach Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, den zugrundeliegenden Erkrankungen, Verwendung anderer Arzneimittel und Art der Operation und Anästhesie.

Erwachsene Patienten

Das übliche empfohlene Dosierungsschema ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1 Übliches empfohlenes Dosierungsschema

<i>Erwachsene</i>	<i>Initial</i>	<i>Als Zusatz</i>
Spontanatmung	500 µg (1 ml)	250 µg (0,5 ml)
Assistierte Beatmung	30-50 µg/kg	15 µg/kg

- *Bei kurz dauernden und ambulanten Eingriffen*

Bei spontan atmenden Patienten wird die initiale Bolusdosis langsam über etwa 30 Sekunden verabreicht (Verdünnung kann hilfreich sein).

Bei nicht prämedizierten erwachsenen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass 500 µg (1 ml) Alfentanil nach intravenöser Verabreichung innerhalb von 90 Sekunden eine maximale Wirkung erzielen und 5-10 Minuten lang für eine Analgesie sorgen.

- *Eingriffen mittlerer und längerer Dauer*

Perioden mit erhöhter Schmerzintensität können durch wiederholte Verabreichung von 250 µg (0,5 ml) Alfentanil überbrückt werden. Bei länger dauernden Eingriffen werden weitere Injektionen benötigt werden.

Bei beatmeten Patienten soll die letzte Dosis Alfentanil spätestens etwa 10 Minuten vor Ende der des Eingriffs verabreicht werden, um ein Anhalten der Atemdepression nach Abschluss des Eingriffs zu vermeiden.

Bei beatmeten Patienten und länger dauernden Eingriffen kann Alfentanil mit einer Geschwindigkeit von 0,5-1 µg/kg/min infundiert werden.

Ausreichende Plasmakonzentrationen von Alfentanil werden nur dann schnell erreicht, wenn vor dieser Infusion eine Initialdosis von 50-100 µg/kg verabreicht wird, die als Bolus oder als schnelle Infusion über 10 Minuten verabreicht wird.

Niedrigere Dosen können ausreichend sein, z.B. wenn die Anästhesie durch andere Wirkstoffe ergänzt wird.

Die Infusion soll bis zu 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Ende der Operation beendet werden.

Eine Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit kann die Erholung verzögern.

Eine Supplementierung des Anästhetikums wird, falls erforderlich, in Perioden mit erhöhter Schmerzintensität am besten durch zusätzliche Bolusdosen von Alfentanil (500 µg bis 1 mg,

entsprechend 1-2 ml) oder niedrige Konzentrationen eines volatilen Wirkstoffs für kurze Zeiträume erreicht.

Patienten mit schweren Verbrennungen, die sich zum Verband usw. vorstellten, erhielten eine Initialdosis von 18-28 µg/kg/min bis zu 30 Minuten lang, ohne dass eine mechanische Beatmung erforderlich war.

In der Herzchirurgie wurden bei Verwendung als alleiniges Anästhetikum Dosen im Bereich von 12-50 mg/Stunde eingesetzt.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es müssen Geräte für eine Unterstützung der Atmung bei Kindern aller Altersgruppen verfügbar sein, selbst für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern.

Die Daten zu Kindern, insbesondere für die Altersgruppe zwischen 1 Monat und 1 Jahr, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Neugeborene (0 bis 27 Tage): Die Pharmakokinetik ist bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, sehr variabel. Die Plasmaclearance und Proteinbindung sind geringer, sodass eventuell eine niedrigere Alfentanil-Dosis benötigt wird. Neugeborene sollen engmaschig überwacht und die Alfentanil-Dosis nach dem Ansprechen titriert werden.

Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate): Die Plasmaclearance kann bei Säuglingen und Kleinkindern im Vergleich zu Erwachsenen erhöht sein. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie kann es erforderlich sein, die Infusionsgeschwindigkeit zu erhöhen.

Kinder (2 bis 11 Jahre): Die Plasmaclearance kann bei Kindern leicht erhöht sein, sodass es erforderlich sein kann, die Infusionsgeschwindigkeit zu erhöhen.

Jugendliche: Bei Jugendlichen entspricht die Pharmakokinetik von Alfentanil der bei Erwachsenen, somit sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen notwendig.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche

Durch die große Variabilität des Ansprechens auf Alfentanil ist es schwierig, für jüngere Kinder Dosierungsempfehlungen zu geben. Für ältere Kinder wird ein Bolus von 10 - 20 µg/kg Alfentanil (d.h. als Ergänzung zu Propofol oder einer Inhalationsanästhesie) zur Einleitung der Anästhesie oder als Analgetikum als angemessen erachtet. In angemessenen Abständen können zusätzliche Bolus-Injektionen von 5 - 10 µg/kg Alfentanil verabreicht werden.

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie bei Kindern während einer Operation kann eine Alfentanil-Infusion mit einer Rate von 0,5 - 2 µg/kg/min verabreicht werden. Die Dosis muss nach den Bedürfnissen jedes individuellen Patienten auf- oder abtitriert werden. Wenn Alfentanil mit einem intravenösen Anästhetikum kombiniert wird, beträgt die empfohlene Dosis ungefähr 1 µg/kg/min.

Wenn Alfentanil Neugeborenen oder sehr jungen Kindern verabreicht wird, kann ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen und Muskelrigidität bestehen. Notwendige Vorsichtsmaßnahmen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Leberfunktionsstörung

Es können reduzierte Dosen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 ‚Spezielle Dosierungsüberlegungen‘ und Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Plasmaclearance von Alfentanil ist bei Nierenversagen unverändert. Die freie Fraktion ist jedoch erhöht, und daher ist eventuell eine niedrigere Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 ‚Spezielle Dosierungsüberlegungen‘ und Abschnitt 5.2).

Ältere und geschwächte Patienten

Bei älteren (> 65 Jahre) und geschwächten Patienten muss die Initialdosis reduziert werden. Die Wirkung der Initialdosis ist bei der Errechnung der weiteren Dosen zu beachten.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Alfentanil muss bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen vorsichtig titriert werden:

- unkontrollierte Hypothyreose
- Lungenerkrankungen, insbesondere im Fall einer verminderten respiratorischen Kapazität
- Alkoholismus oder Leber- und/oder Niereninsuffizienz.

Bei diesen Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung erforderlich.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Alfentanil Kalceks wird als Bolus-Injektion (kurze Eingriffe) oder als wiederholte Injektion oder als Infusion (lang dauernde schmerzhafte Eingriffe) gegeben.

Alfentanil ist nur von Personen zu verabreichen, die im Umgang mit Allgemeinanästhetika und in der Handhabung von respiratorischen Effekten potenter Opioide geschult sind.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Opioid-Antagonisten (Naloxon) aufgehoben werden. Dabei können mehrere Dosen von Naloxon notwendig sein, da die Atemdepression länger als die Wirkung des Opioid-Antagonisten andauern kann. Eine tiefe Analgesie wird von ausgeprägter Atemdepression und dem Verlust des Bewusstseins begleitet, die in der postoperativen Phase anhalten oder wiederkehren können. Daher müssen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausrüstung und Opioid-Antagonisten müssen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern und auf diese Weise die postoperative Atmung beeinträchtigen.

Muskelrigidität

Eine auch die Atemmuskulatur betreffende Muskelrigidität kann auftreten und zur Atemdepression führen und durch folgende Maßnahmen vermieden werden: langsame i.v. Injektion (normalerweise bei niedriger Dosierung ausreichend), Prämedikation mit Benzodiazepinen und Verabreichung von Muskelrelaxanzien. Nichtepileptische Myoklonien können auftreten.

Myasthenia gravis

Alfentanil kann nach intravenöser Verabreichung zu Muskelrigidität führen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Anwendung von Muskelrelaxanzien angezeigt ist. Alfentanil sollte daher nicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden, da die Anwendung von Muskelrelaxanzien bei diesen Patienten nicht geeignet ist.

Herzerkrankungen

Bei ungenügender Gabe von anticholinergen Mitteln oder wenn Alfentanil in Kombination mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxanzien verabreicht wird, kann es zum Auftreten von Bradykardie und manchmal zum Herzstillstand kommen. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Spezielle Dosierungsüberlegungen

Opiode können Hypotonie, vor allem bei hypovolämischen Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz, hervorrufen. Einleitungs-dosen müssen angepasst und langsam verabreicht werden, um eine kardiovaskuläre Depression zu vermeiden. Es sind entsprechende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Druckes zu ergreifen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit kraniozerebralen Traumata und erhöhtem intrakraniell-em Druck. Rasche Bolus-Injektionen von Opioiden sind bei Patienten mit beeinträchtigter Gehirndurchblutung zu vermeiden, da der vorübergehende Abfall des arteriellen Druckes mit einer kurz dauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes einhergehen kann.

Alfentanil muss bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen vorsichtig titriert werden:

- unkontrollierte Hypothyreose
- Lungenerkrankungen, insbesondere im Fall einer beeinträchtigten Atemkapazität
- Alkoholismus oder Leber- oder Niereninsuffizienz.

Bei diesen Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung erforderlich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung oder Atemdepression (wenn sie nicht beatmet werden).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) 2 Wochen vor der Operation abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit

Alfentanil kann wegen seiner chemischen Struktur und seiner morphinomimetischen Eigenschaften zu Abhängigkeit führen. Wenn Alfentanil (wie vorgesehen) nur intraoperativ als Anästhetikum gegeben wird, ist keine Anästhetika-Abhängigkeit zu erwarten.

Ältere Patienten

Bei älteren und geschwächten Patienten sollte die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Wenn Alfentanil Neugeborenen oder sehr jungen Kindern verabreicht wird, kann im Vergleich zur Anwendung bei älteren Kindern oder Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen bestehen. Jüngere Kinder sollten daher unmittelbar nach Beginn der Verabreichung von Alfentanil überwacht werden. Beatmungsgeräte müssen für Kinder aller Altersstufen verfügbar sein, auch bei kurzen Eingriffen bei spontan atmenden Kindern.

Wegen des Risikos der Muskelrigidität ist bei Verabreichung von Alfentanil an Neugeborene oder sehr junge Kinder die gleichzeitige Anwendung eines Muskelrelaxans in Betracht zu ziehen. Alle Kinder sind nach Beendigung der Anwendung von Alfentanil eine angemessene Zeit zu überwachen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Spontanatmung erreicht wurde.

Wegen der variablen Pharmakokinetik bei Neugeborenen kann eine niedrigere Dosis Alfentanil notwendig sein. Neugeborene sind sorgfältig zu überwachen und die Alfentanildosis ist nach dem Ansprechen zu titrieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Wenn große Mengen der Lösung verabreicht werden (z. B. mehr als 6,5 ml, entsprechend mehr als 1 mmol Natrium), sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Dieses Arzneimittel enthält 3,54 mg Natrium pro ml Injektions-/Infusionslösung, entsprechend 0,18% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Alfentanil Kalceks kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Alfentanil Kalceks als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Alfentanil ändern

Andere zentral dämpfende Arzneimittel

Barbiturate, Benzodiazepine, Antipsychotika (Neuroleptika), Allgemeinanästhetika und andere nicht-selektive ZNS-dämpfend wirkende Mittel (z. B. Alkohol), können die atemdepressive Wirkung von Opioiden potenzieren.

Wenn Patienten solche Substanzen erhalten haben, ist eine niedrigere Dosis Alfentanil als üblich erforderlich. Ebenso wird die Dosis der ZNS-Depressiva nach der Verabreichung von Alfentanil niedriger sein.

Die gleichzeitige Anwendung mit Alfentanil bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen.

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Alfentanil wird hauptsächlich über das humane Cytochrom P450 3A4-Enzym metabolisiert.

In vitro-Daten lassen darauf schließen, dass auch andere potente Cytochrom P450 3A4-Enzym-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) den Metabolismus von Alfentanil hemmen können. Humankinetische Daten zeigen, dass der Metabolismus von Alfentanil durch Fluconazol, Voriconazol, Erythromycin, Diltiazem und Cimetidin (bekannte Cytochrom P450 3A4-Enzym-Inhibitoren) gehemmt wird. Dadurch kann sich das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen notwendig ist, ist eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten erforderlich. Eine Herabsetzung der Alfentanil-Dosis kann erforderlich sein.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

MAO-Hemmer sollten zwei Wochen vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel

Gleichzeitige Anwendung von Alfentanil und einem serotonergen Arzneimittel wie beispielsweise einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.

Wirkung von Alfentanil auf andere Arzneimittel

Die Dosierung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel sollte nach der Gabe von Alfentanil reduziert werden. Dies ist besonders nach der Operation wichtig, da eine tiefe Analgesie von ausgeprägter Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Phase andauern oder dort wieder auftreten kann. Die Anwendung eines ZNS-dämpfenden Arzneimittels, wie z. B. eines Benzodiazepins, kann während dieser Phase das Risiko einer Atemdepression unverhältnismäßig erhöhen.

Wirkung von Alfentanil auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Die Plasmakonzentrationen von Propofol sind in Kombination mit Alfentanil um 17% höher als ohne Alfentanil. Die gleichzeitige Anwendung von Alfentanil und Propofol kann eine Dosisreduktion von Alfentanil erforderlich machen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden weder teratogene noch akute embryotoxische Effekte festgestellt, es liegen jedoch unzureichende Daten vor, um schädliche Effekte beim Menschen evaluieren zu können. Somit ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, bevor Alfentanil bei Schwangeren angewendet wird.

Die intravenöse Anwendung während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, da Alfentanil die Plazentaschranke durchdringt und die Spontanatmung nach der Geburt unterdrücken kann. Wird Alfentanil Kalceks trotzdem angewendet, müssen, falls erforderlich, Beatmungsgeräte für Mutter und Kind sofort verfügbar sein. Ein Opioid-Antagonist für das Kind muss immer verfügbar sein. Die Halbwertszeit des Opioid-Antagonisten kann kürzer sein als die Halbwertszeit von Alfentanil, daher kann eine wiederholte Verabreichung des Opioid-Antagonisten notwendig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Alfentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte bis 24 Stunden nach der Anwendung von Alfentanil nicht gestillt oder in dieser Zeit abgepumpte Milch nicht verwendet werden.

Fertilität

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung von Alfentanil auf die Fertilität von Männern und Frauen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen nicht auf eine direkte schädliche Wirkung von Alfentanil auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alfentanil hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie nach der Anwendung von Alfentanil mindestens 24 Stunden kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Alfentanil wurde an 1.157 Patienten, die an 18 klinischen Studien teilnahmen, untersucht. Alfentanil wurde zur Einleitung einer Anästhesie oder als analgetisches/anästhetisches Adjuvans zur Lokalanästhesie und Allgemeinanästhesie bei kurzen, mittleren und langen operativen Eingriffen angewendet. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens eine Dosis Alfentanil erhielten.

Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit $\geq 5\%$ Inzidenz): Übelkeit (17,0%), Erbrechen (14,0%), Apnoe (8,6%), Bewegungsstörung (7,9%) und Bradykardie (5,4%).

Nebenwirkungen, die entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing-Erfahrung mit Alfentanil berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Allergische Reaktionen, z. B. Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktionen und Urtikaria
Psychiatrische Erkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Euphorie Agitiertheit, Weinen Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Bewegungsstörung, Schwindel, Benommenheit, Dyskinesie Kopfschmerzen, Somnolenz, fehlende Reizantwort Bewusstlosigkeit (postoperativ), Krampfanfälle, Myoklonien
Augenerkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Sehstörungen Miosis
Herzerkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Bradykardie, Tachykardie Arrhythmie, Herzfrequenz erniedrigt Herzstillstand

Gefäßerkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Hypotonie, Hypertonie Venenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Apnoe Singultus, Hyperkapnie, Laryngospasmus, Atemdepression (mit möglicher Todesfolge) Bronchospasmus, Epistaxis Atemstillstand, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Allergische Dermatitis, Hyperhidrose Pruritus Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Muskelrigidität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Schüttelfrost, Schmerzen am Verabreichungsort, Erschöpfung Schmerzen Fieber

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Verfahrensbedingte Schmerzen Postoperative Agitiertheit, Atemwegskomplikationen durch die Anästhesie, postoperative Verwirrtheit Neurologische anästhesiologische Komplikationen, durch den Eingriff bedingte Komplikationen, Komplikationen bei der endotrachealen Intubation
--	--

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen, mit folgender Ausnahme:

Bei Neugeborenen wurde häufig eine leichte bis mäßige Muskelrigidität beobachtet, wobei die Anzahl der Neugeborenen in den klinischen Studien klein war. Schwere Rigidität und Zuckungen treten weniger häufig auf und können, insbesondere bei hohen Dosen von Alfentanil oder einer schnellen Rate intravenöser Injektionen, vorübergehend von beeinträchtigter Atmung begleitet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Alfentanil-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Es kann eine Atemdepression, die im Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann.

Behandlung

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe ist Sauerstoff zu verabreichen und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchzuführen. Ein spezifischer Opioid-Antagonist (z. B. Naloxon) ist anzuwenden, um die Atemdepression zu kontrollieren. Dies schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger als die Wirkung des Antagonisten anhalten, sodass zusätzliche Dosen des Antagonisten notwendig sein können.

Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte ein intravenös zu verabreichendes Muskelrelaxans erforderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern.

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen. Auf die Körpertemperatur und eine adäquate Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Falls eine ernste oder anhaltende Hypotonie auftritt, sollte die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung gezogen und durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr reguliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika

ATC-Code: N01AH02

Alfentanil ist ein potentes, rasch und kurz wirkendes Opioid-Analgetikum, das chemisch mit Fentanyl verwandt ist. Nach intravenöser Verabreichung von Alfentanil setzt die Wirkung nahezu unmittelbar ein, der Wirkungseintritt von Alfentanil ist ca. 4x schneller als der von äquianalgetischen Dosen von Fentanyl. Die stärkste analgetische und atemdepressive Wirkung tritt innerhalb von 1 - 2 Minuten ein.

Die Analgesiedauer von Alfentanil ist ca. 3-mal kürzer als die von äquianalgetischen Dosen von Fentanyl und ist eindeutig dosisabhängig. Für länger als 60 Minuten dauernde Analgesien ist die Anwendung als Infusion vorzuziehen. Die depressive Wirkung auf die Respirationsrate sowie auf die alveoläre Belüftung ist kürzer als die von Fentanyl; in den meisten Fällen hält die Analgesie länger als die atemdepressive Wirkung an. Die Dauer und Stärke der Atemdepression ist dosisabhängig.

Wie andere Opioid-Analgetika, kann Alfentanil abhängig von Dosis und Verabreichungsgeschwindigkeit Muskelrigidität, Euphorie, Miosis und Bradykardie hervorrufen. Bei Dosen bis zu 200 µg/kg waren kein signifikantes Ansteigen von Histamin-Plasmaspiegeln oder klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung festzustellen.

Die Erholung nach Anwendung von Alfentanil erfolgt normalerweise rasch und stetig und mit einer geringen Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Die Wirkungen von Alfentanil können durch die Gabe eines spezifischen Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfentanil ist ein synthetisches Opioid mit μ -agonistischer pharmakologischer Wirkung. Alfentanil wird ausschließlich intravenös angewendet.

Verteilung

Der niedrige Ionisierungsgrad (11% bei pH 7.4) trägt maßgeblich zu einer raschen Verteilung bei. Die Verteilung in den Geweben ist begrenzt: das Gesamtverteilungsvolumen variiert von 0,4 bis 1,0 l/kg, etwa ein Viertel bis ein Zehntel des Gesamtverteilungsvolumens von Fentanyl.

Die begrenzte Lipidlöslichkeit und die starke Plasmaproteinbindung (92%) von Alfentanil tragen zu seinem begrenzten Verteilungsvolumen bei.

Biotransformation

Alfentanil wird vor allem in der Leber metabolisiert. Nur 1% von Alfentanil erscheint unverändert im Urin. Die Metaboliten sind inaktiv und werden zu 70 - 80% im Urin ausgeschieden.

Elimination

Alfentanil wird nach intravenöser Anwendung schnell eliminiert. Es wurde über terminale Halbwertszeiten von 83 - 223 Minuten berichtet. Die Plasmaclearance beträgt bei Personen unter 40 Jahren durchschnittlich 356 ml/min und nimmt bei Personen über 40 Jahren ungefähr 8% pro Dekade ab. Die Ausscheidung erfolgt rasch: die sequentiellen Verteilungshalbwertszeiten sind 1 und 14 Minuten und die gesamte Halbwertszeit beträgt 90 - 111 Minuten (Intervall 50 - 150 Minuten) und ist damit um ein Vielfaches kürzer als bei Fentanyl und Sufentanil. Wenn bei Anwendung als Infusions der Steady State erreicht ist, bleibt die Halbwertszeit unverändert.

Wird die Anwendung unterbrochen, wacht der Patient rasch und ohne Opioidnachwirkungen auf.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zu Kindern und Jugendlichen vor. Die Werte der pharmakokinetischen Parameter werden in der untenstehenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei pädiatrischen Patienten

Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei pädiatrischen Patienten			
	$t_{1/2\beta}$ (Stunden)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Frühgeborene (0 - 27 Tage) Schwangerschaftswoche 25 - 40 Wochen; <i>n</i> = 68	0,7 - 8,8	0,9 - 8,4	0,3 - 1,2
Neugeborene (0 - 27 Tage) Schwangerschaftswoche 35 - 41 Wochen; <i>n</i> = 18	4,1 - 5,5	1,7 - 3,2	0,5 - 0,8
Säuglinge und Kleinkinder 28 Tage - 23 Monate; <i>n</i> = 34	0,9 - 1,2	7,7 - 13,1	0,4 - 1,1
Kinder 2 - 11 Jahre; <i>n</i> = 32	0,7 - 1,3	4,7 - 10,2	0,2 - 1,0
Jugendliche 12 - 14 Jahre; <i>n</i> = 3	1,1 - 1,9	5,5 - 7,4	0,3 - 0,6

Zur Beachtung: Die Daten für Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder sind als Mittelwertbereiche angegeben.

CL = Plasmaclearance, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State, $t_{1/2\beta}$ = Halbwertszeit in der Eliminationsphase.

Die Proteinbindung bei Neugeborenen beträgt 75% und steigt bei Kindern auf 85%.

Die pharmakokinetischen Informationen zur Anwendung von Alfentanil bei Kindern sind begrenzt. Alfentanil wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die CYP3A4-Aktivität bei Neugeborenen ist niedrig und erhöht sich nach der Geburt auf 30 bis 40% des Erwachsenenenniveaus, wenn das Kind 1 Monat alt ist. Die CYP3A4-Aktivität steigt weiter bis 45% bei 6 Monaten, 80% bei 12 Monaten und erreicht den Erwachsenenenspiegel bei einem Alter von 6 Jahren.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 50 µg/kg ist die terminale Halbwertszeit bei zirrhotischen Patienten signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Das Verteilungsvolumen bleibt unverändert. Die freie Fraktion von Alfentanil steigt bei zirrhotischen Patienten auf 18,5% verglichen mit 11,5% in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg der freien Fraktion zusammen mit einer Reduktion der Clearance von 3,06 ml/min/kg in der Kontrollgruppe auf 1,6 ml/min/kg bei zirrhotischen Patienten resultiert in einer verlängerten und verstärkten Wirkung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Das Verteilungsvolumen und die Clearance der freien Fraktion sind ähnlich bei Patienten mit Nierenversagen und in der Kontrollgruppe von Gesunden. Die freie Fraktion von Alfentanil steigt bei Patienten mit Nierenversagen auf 12,4 bis 19% verglichen mit 10,3 bis 11% in der Kontrollgruppe. Dies kann zu einer Verstärkung der klinischen Wirkung von Alfentanil führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität oder Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Bezug auf ein mögliches kanzerogenes Potenzial liegen keine tierexperimentellen Langzeitstudien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25°C und 2°C bis 8°C nachgewiesen (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml und 10 ml farblose Ampullen aus Borosilikatglas der hydrolytischen Klasse Typ I mit einem One-point-cut.

Die Ampullen sind in Träger aus PVC-Folie verpackt.

Die Träger sind in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen:

5 oder 10 Ampullen zu 2 ml

5 oder 10 Ampullen zu 10 ml

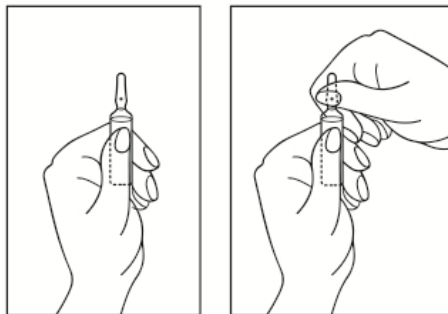
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Hinweise zur Herstellung verdünnter Lösungen:

- Die Ampulle ist vor der Verwendung visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.
- Beim Öffnen der Ampulle sind Handschuhe zu tragen.
- Öffnen der Ampulle:
 - 1) Drehen Sie die Ampulle mit dem farbigen Punkt nach oben. Wenn sich im oberen Teil der Ampulle Lösung befindet, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger an die Ampulle, damit die gesamte Lösung in den unteren Teil der Ampulle fließt.
 - 2) Benutzen Sie zum Öffnen der Ampulle beide Hände; während Sie den unteren Teil der Ampulle mit einer Hand festhalten, brechen Sie den oberen Teil der Ampulle mit der anderen Hand in Richtung weg vom farbigen Punkt ab (siehe Abbildungen unten).



- Verwenden Sie das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle.
- Verdünnen Sie den Inhalt der Ampulle auf eine Konzentration von 25 - 80 µg/ml mit:
 - Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder
 - Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) oder
 - Ringer-Lactat-Lösung
- Nicht verbrauchte Lösung entsorgen.
- Wenn Lösung versehentlich auf die Haut gelangt ist, spülen Sie die betroffene Stelle mit Wasser. Vermeiden Sie die Verwendung von Seife, Alkohol und anderen Reinigungsmitteln, die zu chemischen oder physikalischen Schädigungen der Haut führen können.

Solche verdünnten Lösungen sind chemisch und physikalisch stabil, wenn sie mit allgemein verwendeten intravenösen Applikationsvorrichtungen in Kontakt kommen.

Haltbarkeit der verdünnten Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202910.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

01.10.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel