

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing bevat alfentanilhydrochloride overeenkomend met 500 microgram alfentanil.

Elke 2 ml ampul bevat alfentanilhydrochloride overeenkomend met 1 mg alfentanil.

Elke 10 ml ampul bevat alfentanilhydrochloride overeenkomend met 5 mg alfentanil.

Hulpstof met bekend effect: natrium (zie rubriek 4.4).

Elke 2 ml ampul bevat 7,1 mg natrium.

Elke 10 ml ampul bevat 35,4 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 4,0 – 6,0.

Osmolaliteit is 270 - 310 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alfentanil Kalceks is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als:

- een analgeticum voor inductie van anesthesie en/of onderhoud van algehele anesthesie.

Alfentanil Kalceks is geïndiceerd voor gebruik bij neonaten, zuigelingen, kinderen en adolescenten tot 18 jaar als:

- een opioïde analgeticum in combinatie met een hypnoticum om anesthesie in te leiden;
- een opioïde analgeticum in combinatie met algehele anesthesie tijdens zowel kort- als langdurende operatieve ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosering van alfentanil dient individueel te worden bepaald op grond van leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke toestand, onderliggende pathologische toestand, gebruik van andere geneesmiddelen en de soort ingreep en anesthesie.

Volwassen patiënten

Tabel 1 toont het gebruikelijke aanbevolen doseringsschema.

Tabel 1 Het gebruikelijke aanbevolen doseringsschema

<i>Volwassenen</i>	<i>Initieel</i>	<i>Aanvullend</i>
--------------------	-----------------	-------------------

Spontane ademhaling	500 mcg (1 ml)	250 mcg (0,5 ml)
Beademing	30-50 mcg/kg	15 mcg/kg

- *Kortdurende en poliklinische ingrepen*

Bij patiënten die spontaan ademen, dient de initiële bolusdosis langzaam gedurende ongeveer 30 seconden te worden toegediend (verdunding kan helpen).

Na intraveneuze toediening bij volwassen patiënten die geen premedicatie hebben gekregen, heeft 500 mcg (1 ml) alfentanil naar verwachting binnen 90 seconden een maximaal effect en geeft het gedurende 5-10 minuten analgesie.

- *Middellange en lange ingrepen*

Perioden van pijnlijkere stimuli kunnen worden verholpen door herhaalde toediening van 250 mcg (0,5 ml) alfentanil. Voor ingrepen die langere tijd duren, zijn aanvullende toedieningen noodzakelijk.

Bij patiënten die beademd worden, dient de laatste dosis alfentanil niet later dan ongeveer 10 minuten vóór het einde van de operatie te worden toegediend, om te voorkomen dat de ademhalingsdepressie na de ingreep nog voortduurt.

Bij patiënten die beademd worden en die een langere ingreep ondergaan, kan alfentanil met een infusiesnelheid van 0,5-1 mcg/kg/ minuut worden toegediend. Adequate plasmaconcentraties van alfentanil zullen alleen snel worden bereikt als deze infusie wordt voorafgegaan door een oplaaddosis van 50-100 mcg/kg, toegediend als bolus of snelle infusie gedurende 10 minuten.

Lagere doses kunnen afdoende zijn, bijvoorbeeld wanneer de anesthesie wordt aangevuld met andere middelen.

De infusie dient maximaal 30 minuten voor het te verwachten einde van de operatie te worden gestopt.

Verhoging van de infusiesnelheid kan het herstel verlengen. Indien aanvulling van het anestheticum nodig is, voor perioden van pijnlijke stimuli, kan deze het best worden uitgevoerd in de vorm van extra bolusdoses van alfentanil (500 mcg tot 1 mg overeenkomend met 1-2 ml) of lage concentraties van een inhalatie-anestheticum gedurende korte perioden.

Patiënten met ernstige brandwonden bij wie een verband moest worden aangelegd etc., hebben een oplaaddosis van 18-28 mcg/kg/min gekregen gedurende maximaal 30 minuten zonder dat kunstmatige beademing nodig was.

Bij hartoperaties, bij gebruik als enkel anestheticum, zijn doses van 12-50 mg/uur gebruikt.

Speciale patiëntencategorieën

Pediatrie patiënten

Er moet beademingsapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, zelfs voor kortdurende procedures bij spontaan ademde kinderen.

De gegevens over kinderen - met name kinderen van 1 maand t/m 1 jaar, zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

Neonaten (0 t/m 27 dagen): De farmacokinetische eigenschappen zijn erg variabel bij neonaten, vooral bij prematuren. De klaring en eiwitbinding zijn lager en mogelijk is een lagere dosis alfentanil nodig. Neonaten moeten nauwlettend worden gemonitord en de dosis alfentanil moet worden getitreerd in overeenstemming met de respons.

Baby's en peuters (28 dagen t/m 23 maanden): De klaring kan hoger zijn bij baby's en peuters in

vergelijking met volwassenen. Voor het in stand houden van de analgesie kan het nodig zijn om de infusiesnelheid van alfentanil te verhogen.

Kinderen (2 t/m 11 jaar): De klaring kan iets hoger zijn bij kinderen en het kan nodig zijn om de infusiesnelheid te verhogen.

Adolescenten: De farmacokinetiek van alfentanil bij adolescenten is vergelijkbaar met die bij volwassenen en er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen nodig.

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten

Door de grote variatie in de respons op alfentanil is het moeilijk om dosisaanbevelingen voor jongere kinderen te geven. Voor oudere kinderen wordt een bolusdosis alfentanil van 10-20 mcg/kg voor de inductie van anesthesie (d.w.z. als aanvulling op propofol of inhalatie-anaesthetica) of als analgeticum geschikt geacht. Op geschikte intervallen kunnen aanvullende bolussen alfentanil van 5 tot 10 mcg/kg worden toegediend.

Om de analgesie in stand te houden bij kinderen tijdens een operatie kan alfentanil met een infusiesnelheid van 0,5 tot 2 mcg/kg/min worden toegediend. De dosis moet omhoog of omlaag worden getitreerd overeenkomstig de behoeften van de individuele patiënt. In combinatie met een intraveneus anestheticum is de aanbevolen dosis ongeveer 1 mcg/kg/min.

Er kan een hoger risico op ademhalingscomplicaties en spierrigiditeit zijn wanneer alfentanil wordt toegediend aan neonaten en zeer jonge kinderen. De noodzakelijke voorzorgsmaatregelen staan gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er kunnen lagere doses nodig zijn (zie rubriek 4.4 'Speciale doseringsoverwegingen' en 5.2).

Nierinsufficiëntie

De klaring van alfentanil is onveranderd bij nierfalen. Er is echter een grotere vrije fractie, waardoor lagere doses nodig kunnen zijn (zie rubriek 4.4 'Speciale doseringsoverwegingen' en 5.2).

Ouderen en verzwakte patiënten

De startdosis moet worden verlaagd bij ouderen (> 65 jaar) en verzwakte patiënten. Het effect van de startdosis moet in overweging worden genomen bij het bepalen van aanvullende doseringen.

Patiënten met gelijktijdige comorbiditeit

Alfentanil dient voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- niet-gecontroleerde hypothyreoïdie
- longziekte, met name in geval van verminderde ademhalingscapaciteit
- alcoholisme of lever- en nierinsufficiëntie.

Dergelijke patiënten dienen ook postoperatief langere tijd gemonitord te worden.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik. Alfentanil Kalceks dient te worden toegediend als bolusinjectie (voor kortdurende ingrepen) of als bolus aangevuld met herhaalde toediening van alfentanil of via infusie (bij langdurige, pijnlijke operaties).

Alfentanil mag alleen worden toegediend door een zorgverlener die is opgeleid in de toediening van algehele anesthesie en in de behandeling van de effecten van krachtige opiaten op de ademhaling. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere opioïden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademhalingsdepressie

Ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden opgeheven met een specifieke opioïdantagonist (naloxon). Er kunnen meerdere doses van naloxon nodig zijn, omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan het effect van de opioïdantagonist. Diepe analgesie gaat gepaard met duidelijke ademhalingsdepressie en bewustzijnsverlies, wat kan aanhouden of terugkeren in de postoperatieve periode. Het is daarom belangrijk dat de patiënten onder goed toezicht blijven. Reanimatieapparatuur en opioïdantagonisten dienen direct voorhanden te zijn. Hyperventilatie tijdens de anesthesie kan de reactie van de patiënt op CO₂ veranderen en kan dus ook de ademhaling na de operatie beïnvloeden.

Spierrigiditeit

Spierrigiditeit, waaronder van de thoracale spieren, kan optreden en tot ademhalingsdepressie leiden. Dit kan worden vermeden door trage i.v. injectie (gewoonlijk voldoende in lage doses), premedicatie met benzodiazepines en het gebruik van spierrelaxantia. Niet-epileptische (myo)clonieën kunnen zich voordoen.

Myasthenia gravis

Alfentanil kan spierrigiditeit veroorzaken na i.v. toediening, waardoor gebruik van spierrelaxantia noodzakelijk is. Daarom dient alfentanil niet te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, aangezien het gebruik van spierrelaxantia niet geschikt is bij deze patiënten.

Hartziekte

Bradycardie en mogelijk hartstilstand kunnen zich voordoen als de patiënt een te lage dosis anticholinergica kreeg toegediend of als niet-vagolytische spierrelaxantia worden gebruikt in combinatie met alfentanil. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

Speciale doseringsoverwegingen

Opiaten kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij hypovolemische patiënten en patiënten met hartfalen. Inductiedoses moeten worden aangepast en traag worden toegediend om cardiovasculaire depressie te voorkomen. Gepaste maatregelen moeten worden genomen om een stabiele arteriële druk te behouden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met craniocerebrale trauma's en verhoogde intracraniale druk. Het gebruik van snelle bolusinjecties met opiaten moet worden vermeden bij patiënten met een gestoorde cerebrale doorbloeding; bij deze patiënten kan de kortstondige daling van de arteriële druk soms samengaan met een kortstondige daling van de cerebrale perfusiedruk.

Alfentanil dient voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- niet-gecontroleerde hypothyreoïdie
- longziekte, met name in geval van verminderde longcapaciteit;
- alcoholisme of lever- of nierinsufficiëntie,

Dergelijke patiënten dienen ook post-operatief langere tijd te worden gemonitord.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een obstructieve luchtwegaandoening of ademhalingsdepressie (indien geen beademing plaatsvindt).

Patiënten moeten het advies krijgen om het gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) 2 weken voor de operatie te staken (zie rubriek 4.5).

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder, OUD) ontwikkelen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale

voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornis in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Alfentanil kan afhankelijkheid teweegbrengen vanwege de chemische en morfinomimetische kenmerken. Wanneer alfentanil alleen intraoperatief wordt gegeven (zoals bedoeld) als anaestheticum wordt geen verslaving verwacht.

Ouderen

De dosering moet worden verlaagd bij ouderen en verzwakte patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Wanneer alfentanil wordt toegediend aan neonaten en zeer jonge kinderen kan er een hoger risico op ademhalingscomplicaties zijn dan wanneer het wordt toegediend aan oudere kinderen en volwassenen. Jongere kinderen moeten daarom meteen nadat de toediening van alfentanil is gestart worden gemonitord. Er moet beademingsapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, zelfs voor kortdurende procedures bij spontaan ademende kinderen.

Als alfentanil wordt gebruikt bij neonaten en zuigelingen, dient gelijktijdig gebruik van een spierrelaxans te worden overwogen, vanwege het risico op spierrigiditeit. Alle kinderen moeten voldoende lang worden gemonitord na stopzetting van de behandeling met alfentanil om er zeker van te zijn dat de spontane ademhaling weer op gang is gekomen.

Vanwege de variabele farmacokinetiek bij neonaten kan het nodig zijn om een lagere dosis alfentanil te geven. Neonaten moeten nauwlettend worden gemonitord en de dosis alfentanil moet worden getitreerd in overeenstemming met de respons van het kind (zie rubriek 4.2.).

Hulpstoffen

Als er grote hoeveelheden van de oplossing worden toegediend (bijv. meer dan 6,5 ml, overeenkomend met meer dan 1 mmol natrium), moet met het volgende rekening worden gehouden: Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het effect van alfentanil veranderen

Geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken

Barbituraten, benzodiazepines, antipsychotica (neuroleptica), algehele anesthetica en andere niet-selectieve middelen die het CZS onderdrukken (bijv. alcohol), kunnen de ademhalingsonderdrukkende werking van opiaten versterken.

Wanneer patiënten zulke geneesmiddelen hebben gekregen, zal de vereiste dosering van alfentanil lager dan gewoonlijk zijn. Evenzo zal de dosis van middelen die het CZS onderdrukken lager zijn na toediening van alfentanil.

Gelijktijdig gebruik van alfentanil in spontaan ademende patiënten kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

CYP3A4-remmers (cytochroom P450 3A4)

Alfentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat sterke remmers van het cytochroom P450 3A4-enzym (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) het metabolisme van alfentanil kunnen remmen. Farmacokinetische gegevens bij de mens geven aan dat het metabolisme van alfentanil wordt geremd door fluconazol, voriconazol, erytromycine, diltiazem en cimetidine (bekende remmers van het cytochroom P450 3A4-enzym). Dit kan het risico op verlengde of uitgestelde ademhalingsdepressie verhogen. Als gelijktijdig gebruik

toch nodig is, is extra nauwlettende monitoring van de patiënt noodzakelijk. Het kan nodig zijn om de dosis alfentanil te verlagen.

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Het gebruik van MAO-remmers moet twee weken voorafgaand aan elke chirurgische ingreep of anesthesische procedure worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van alfentanil en een serotonerg geneesmiddel zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of monoamineoxidaseremmer (MAO) kan de kans op een serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, vergroten.

Effect van alfentanil op andere geneesmiddelen

Na toediening van alfentanil moet de dosis van andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken worden verlaagd. Dit is vooral van belang na een operatie, aangezien diepe analgesie gepaard gaat met duidelijke ademhalingsdepressie, die kan aanhouden of terugkeren in de postoperatieve periode. Toediening in deze periode van een middel dat het centrale zenuwstelsel remt, bijv. benzodiazepine, kan de kans op ademhalingsdepressie disproportioneel vergroten.

Effect van alfentanil op het metabolisme van andere geneesmiddelen

In combinatie met alfentanil is de concentratie van propofol in het bloed 17% hoger dan bij afwezigheid van alfentanil. Bij gelijktijdig gebruik van alfentanil en propofol kan een lagere dosis alfentanil noodzakelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel bij dieronderzoek geen teratogene of acute embryotoxische effecten zijn waargenomen, zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om mogelijke schadelijke effecten bij de mens te beoordelen. Daarom is het noodzakelijk om mogelijke risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen voordat Alfentanil Kalceks aan zwangere patiënten wordt toegediend.

Intraveneuze toediening tijdens de bevalling (met inbegrip van keizersnedes) wordt ontraden, omdat Alfentanil Kalceks de placenta passeert en mogelijk spontane ademhalingonderdrukt na de geboorte. Als Alfentanil Kalceks desondanks wordt toegediend, moet ondersteunende beademingsapparatuur onmiddellijk beschikbaar zijn als het nodig is voor de moeder en de zuigeling. Een opioïdantagonist voor het kind moet altijd beschikbaar zijn. De halfwaardetijd van de opioïdantagonist kan korter zijn dan de halfwaardetijd van alfentanil, en herhaalde toediening van de opioïdantagonist kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Alfentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt afgeraden om binnen 24 uur na de toediening van alfentanil borstvoeding te geven of de in die periode afgekolfde moedermelk te gebruiken.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van alfentanil op de vruchtbaarheid bij de man of vrouw. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alfentanil heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het wordt aanbevolen dat patiënten geen voertuig besturen en geen machines bedienen gedurende minstens 24 uur na toediening van alfentanil.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van alfentanil is in klinisch onderzoek beoordeeld bij 1.157 personen in 18 klinische studies. Alfentanil werd toegediend om de anesthesie in te leiden of als analgetisch/anesthetisch adjuvans voor lokale en algehele anesthesie bij korte, middellange en lange operaties. De gegevens over de veiligheid werden verkregen van deze personen, die minstens één dosis alfentanil kregen.

Op basis van de veiligheidsgegevens afkomstig van deze klinische studies, waren de meest voorkomende gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$ incidentie) (met % incidentie): misselijkheid (17,0%), braken (14,0%), apneu (8,6%), abnormale vrijwillige bewegingen (7,9%) en bradycardie (5,4%).

De volgende tabel toont de bijwerkingen van het gebruik van alfentanil die in klinische studies of post-marketing zijn gemeld.

Tabel 2 Bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Allergische reacties zoals anafylaxie, anafylactoïde reactie, urticaria.
Psychische stoornissen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Euforie. Agitatie, huilen. Desoriëntatie.
Zenuwstelselaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Bewegingsstoornissen, duizeligheid, slaperigheid, dyskinesie. Hoofdpijn, slaperigheid, niet-reagerend op prikkels Bewustzijnsverlies (tijdens postoperatieve periode), convulsies, myoclonus.
Oogaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Stoornissen van het gezichtsvermogen. Miose.
Hartaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Bradycardie, tachycardie. Aritmie, verlaagde hartslag. Hartstilstand.
Bloedvataandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hypotensie, hypertensie. Veneuze pijn.

<p>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p> <p>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Apneu.</p> <p>Hikken, hypercapnie, laryngospasme, ademhalingsdepressie (inclusief dodelijke afloop)</p> <p>Bronchospasme, epistaxis.</p> <p>Ademstilstand, hoest.</p>
<p>Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak ($\geq 1/10$)</p>	<p>Misselijkheid, braken.</p>
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p> <p>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Allergische dermatitis, hyperhidrose.</p> <p>Pruritus.</p> <p>Erytheem, huiduitslag.</p>
<p>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p>	<p>Spierrigiditeit.</p>
<p>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</p>	<p>Koude rillingen, pijn op de injectieplaats, vermoeidheid.</p> <p>Pijn.</p> <p>Koorts.</p>
<p>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p>	<p>Procedurele pijn.</p> <p>Postoperatieve agitatie, complicaties van de luchtwegen door de anesthesie, postoperatieve verwardheid.</p> <p>Neurologische complicaties van de anesthesie, complicaties van de procedure, complicaties van de endotracheale intubatie.</p>

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen, met uitzondering van de volgende:

Lichte tot matige spierrigiditeit is vaak waargenomen bij neonaten, hoewel het aantal neonaten in klinische studies klein was. Minder vaak kunnen ernstige rigiditeit en stuipen voorkomen en deze kunnen gepaard gaan met voorbijgaande verstoorde ademhaling, in het bijzonder bij hoge doses van alfentanil of bij snelle intraveneuze injectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering uit zich in een verlenging van de farmacologische werking van alfentanil. Er kunnen verschillende gradaties van ademhalingsdepressie optreden, variërend van bradypneu tot apneu.

Behandeling

In geval van hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en zo nodig ademhaling worden ondersteund of gereguleerd. Een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon moet worden toegediend om de ademhalingsdepressie onder controle te krijgen. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit. De ademhalingsdepressie kan langer duren dan het effect van de antagonist. Daarom kan het zijn dat er meerdere dosis van de antagonist nodig zijn.

Als de ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierrigiditeit, kan het nodig zijn om intraveneus een neuromusculair blokkerend middel toe te dienen om de beademing te vergemakkelijken.

De patiënt dient nauwlettend te worden geobserveerd: De lichaamstemperatuur en een toereikende vochtinname dienen op peil te worden gehouden. Als de hypotensie ernstig is of blijft aanhouden, moet hypovolemie worden overwogen; deze kan gecorrigeerd worden door parenterale vochttoediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica, ATC-code: N01AH02

Alfentanil is een krachtig, snel en kort werkzaam opioïde analgeticum, chemisch verwant aan fentanyl. Na intraveneuze toediening van alfentanil treedt de werking vrijwel onmiddellijk in; het beginnende effect is 4 maal kleiner dan van een gelijkwaardige analgetische dosis fentanyl. Het maximale analgetische en ademhalingsonderdrukkende effect treedt op binnen 1 à 2 minuten.

De werkingsduur van alfentanil is slechts een derde van de gelijkwaardige analgetische dosis fentanyl en is duidelijk afhankelijk van de dosis. Voor analgesie die langer dan 60 minuten duurt, heeft infusie de voorkeur. De ademhalingsdepressieve effecten en alveolaire ventilatie zijn ook van kortere duur dan die van fentanyl; meestal duurt het analgetisch effect langer dan de ademhalingsdepressie. De duur en ernst van de ademhalingsdepressie zijn afhankelijk van de dosis.

Samen met andere opioïde analgetica kan alfentanil, afhankelijk van de dosis en toedieningssnelheid, spierstijfheid, euforie, mirose en bradycardie veroorzaken.

Bij doses alfentanil tot 200 mcg/kg was er geen significante stijging in histaminewaarden of klinisch bewijs van histamine-afgifte.

Het herstel na de toediening van alfentanil verloopt doorgaans snel en vlot, met een lage incidentie van postoperatieve misselijkheid en braken.

De werking van alfentanil kan worden omgekeerd door een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfentanil is een synthetisch opiaat met mu-agonistische farmacologische effecten. Alfentanil wordt uitsluitend intraveneus gebruikt.

Distributie

De lage ionisatiegraad (11% bij pH 7,4), draagt significant bij aan een snelle distributie. Distributie in de weefsels is beperkt: het totale distributievolume varieert van 0,4 tot 1,0 l/kg, grofweg een kwart tot een tiende van dat van fentanyl.

De beperkte vetoplosbaarheid en sterke plasmaproteïnebinding (92%) van alfentanil dragen bij aan het beperkte distributievolume.

Biotransformatie

Alfentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. Slechts 1% van de werkzame stof wordt onveranderd in de urine teruggevonden. De metabolieten zijn inert en 70-80% ervan wordt via de urine uitgescheiden.

Eliminatie

Alfentanil wordt na intraveneuze toediening snel uitgescheiden. Er zijn terminale eliminatiehalfwaardetijden gemeld van 83-223 min. De plasmaklaring in personen onder de 40 jaar is gemiddeld 356 ml/min en daalt met ongeveer 8% per decennium boven de leeftijd van 40 jaar. Eliminatie gebeurt zeer snel: de opeenvolgende distributiefhalfwaardetijden zijn 1 en 14 minuten en de totale halfwaardetijd is 90-111 min (interval 50-150 minuten), wat diverse malen korter is dan die van fentanyl en sufentanil. Na het bereiken van een "steady state"-waarde door infusie blijft de halfwaardetijd onveranderd. Na stopzetting van de toediening is de patiënt snel wakker en vrij van opioïde nawerkingen.

Speciale patiëntencategorieën

Pediatrie patiënten

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot pediatrie patiënten. De waarden voor de farmacokinetische parameters worden in onderstaande tabel getoond.

Tabel 3 Farmacokinetische parameters voor alfentanil bij pediatrie proefpersonen

Farmacokinetische parameters voor alfentanil bij pediatrie proefpersonen			
	t_{1/2}beta (uren)	CL (ml/kg/min)	V_{dss} (l/kg)
Premature neonaten (0 t/m 27 dagen) Gestationele leeftijd: 25-40 weken; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
À terme neonaten (0 t/m 27 dagen) Gestationele leeftijd: 35-41 weken; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 28 dagen – 23 maanden; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Kinderen in de leeftijd van 2 t/m 11 jaar; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescenten in de leeftijd van 12 t/m 14 jaar; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

NB Gegevens over neonaten, zuigelingen en jonge kinderen, en oudere kinderen worden gegeven als een reeks gemiddelde waarden.

CL = klaring. V_{dss} = verdelingsvolume bij steady state. t_{1/2}beta = halfwaardetijd in de eliminatiefase.

De eiwitbinding is 75% bij neonaten en stijgt tot 85% bij kinderen.

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van alfentanil bij kinderen. Alfentanil wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. De activiteit van CYP3A4 is laag bij neonaten en stijgt na de geboorte tot 30 à 40% van het niveau bij volwassenen wanneer het kind 1 maand oud is. De activiteit van CYP3A4 stijgt verder naar 45% als het kind 6 maanden oud is, naar 80% als het kind 12 maanden oud is en bereikt het niveau van volwassenen als het kind 6 jaar oud is.

Leverinsufficiëntie

Na toediening van een enkele intraveneuze dosis van 50 mcg/kg, is de terminale halfwaardetijd significant langer bij cirrosepatiënten dan bij controlegroepen. Het verdelingsvolume blijft

onveranderd. De vrije fractie van alfentanil bij cirrosepatiënten steeg naar 18,5%, versus 11,5% bij controlepersonen. Deze toename van de vrije fractie, in combinatie met een verminderde klaring van 3,06 ml/min/kg bij controlepersonen tot 1,60 ml/min/kg bij cirrosepatiënten, zal leiden tot een groter klinisch effect van alfentanil (zie rubriek 4.2 en 4.4.).

Nierinsufficiëntie

Het verdelingsvolume en de klaring van de vrije fractie zijn hetzelfde bij patiënten met nierinsufficiëntie en gezonde controlepersonen. De vrije fractie van alfentanil was bij patiënten met nierinsufficiëntie toegenomen tot 12,4-19%, tegenover 10,3-11% bij controlepersonen. Een hogere fractie kan leiden tot een versterking van het klinische effect van alfentanil (zie rubriek 4.2 en 4.4.).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen langdurige dierstudies beschikbaar met betrekking tot een mogelijk carcinogeen potentieel van alfentanil.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 25°C en 2 tot 8°C (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml en 10 ml 'one point cut'-ampullen van kleurloos borosilicaatglas uit de 1e hydrolitische klasse. Ampullen zijn verpakt in pvc-liners. Liners zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

5 of 10 ampullen van 2 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml

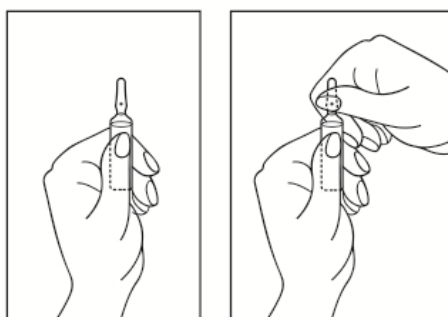
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor bereiding van de verdunde oplossing:

- De ampul moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.
- Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.
- Open de ampul:
 - 1) Houd de ampul met de gekleurde stip naar boven gericht. Als er oplossing in het bovenste deel van de ampul zit, tik dan zachtjes met uw vinger om alle oplossing naar het onderste deel van de ampul te krijgen.
 - 2) Gebruik beide handen om de ampul te openen: terwijl u het onderste gedeelte van de ampul in de ene hand houdt, gebruikt u de andere hand om het bovenste gedeelte van de ampul af te breken in de tegenovergestelde richting van de gekleurde stip (zie afbeeldingen hieronder).



- Gebruik het geneesmiddel onmiddellijk na opening van de ampul.
- Verdun de inhoud van de ampul tot een concentratie van 25-80 mcg/ml met:
 - 0.9% natriumchloride oplossing of
 - 5% glucose-oplossing of
 - Ringerlactaatoplossing.
- Eventuele ongebruikte inhoud weggooien.
- Als de huid per ongeluk met dit middel in aanraking komt, spoel deze dan grondig af met water. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere reinigende materialen die chemische of fysieke schade kunnen toebrengen aan de huid.

Dergelijke verdunde oplossingen zijn chemisch en fysisch stabiel bij contact met alom gebruikte hulpmiddelen voor intraveneuze toediening.

Voor de houdbaarheid van de verdunde oplossing, zie rubriek 6.3.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123698

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 1 september 2022.