

 18. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alfentanil "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31311

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alfentanil "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 1 ml opløsning indeholder alfentanilhydrochlorid svarende til 500 mikrogram alfentanil.

Hver 2 ml ampul indeholder alfentanilhydrochlorid svarende til 1 mg alfentanil.

Hver 10 ml ampul indeholder alfentanilhydrochlorid svarende til 5 mg alfentanil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium (se pkt. 4.4).

- Hver 2 ml ampul indeholder 7,1 mg natrium.

- Hver 10 ml ampul indeholder 35,4 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH-værdi på 4,0 til 6,0.

Osmolalitet på 270‑310 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alfentanil "Kalceks" er indiceret til voksne som

- et analgetikum til induktion af anæstesi og/eller opretholdelse af helbedøvelse.

Alfentanil "Kalceks" er indiceret til brug hos nyfødte, spædbørn, børn og unge under 18 år som

- et opioidt analgetikum sammen med et hypnotikum til induktion af anæstesi

- et opioidt analgetikum i forbindelse med helbedøvelse under såvel kortvarige som langvarige kirurgiske indgreb.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Alfentanildosis bør individualiseres i henhold til alder, kropsvægt, fysisk tilstand, underliggende patologiske forhold, brug af øvrige lægemidler såvel som operationsform og anæstesi.

Voksne patienter

Det sædvanlige dosisregime er angivet i tabel 1.

**Tabel 1 Sædvanligt dosisregime**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Voksne* | *Initial* | *Supplerende* |
| Spontan respiration | 500 mikrogram (1 ml) | 250 mikrogram (0,5 ml) |
| Assisteret ventilation | 30‑50 mikrogram/kg | 15 mikrogram/kg |

*Kortvarige operationer og ambulante operationer*

Hos patienter med spontan vejrtrækning bør den indledende bolusdosis gives langsomt over ca. 30 sekunder (det kan være nyttigt at fortynde).

Efter intravenøs administration til ikke-præmedicinerede voksne patienter kan 500 mikrogram (1 ml) alfentanil forventes at have maksimal virkning efter 90 sekunder og som analgesi efter 5-10 minutter.

*Operationer af mellemlang og lang varighed*

Perioder med mere smertefulde stimuli kan overvindes ved gentagen administration af 250 mikrogram (0,5 ml) alfentanil. For operationer af længere varighed kræves yderligere administrationer.

Hos ventilerede patienter bør den sidste dosis alfentanil ikke gives senere end ca. 10 minutter inden operationens afslutning for at undgå postoperativ respirationsdepression.

Hos ventilerede patienter, der gennemgår længere operationer, kan alfentanil infunderes med en hastighed på 0,5-1 mikrogram/kg/minut. Der kan kun opnås tilstrækkelige plasmakoncentrationer af alfentanil, hvis der forud for denne infusion gives en initialdosis på 50‑100 mikrogram/kg som en bolus eller hurtig infusion over 10 minutter.

Det kan være tilstrækkeligt med lavere doser, for eksempel hvor anæstesi suppleres med andre midler.

Infusionen skal seponeres op til 30 minutter før den forventede afslutning af operationen.

Forøgelse af infusionshastigheden kan forlænge opvågning. Supplerende anæstesi håndteres bedst, ved behov i perioder med smertefulde stimuli, ved ekstra bolusdoser af alfentanil (500 mikrogram til 1 mg svarende til 1-2 ml) eller lave koncentrationer af et flygtigt middel i korte perioder.

Patienter med alvorlige forbrændinger, der skal forbindes, etc., har fået en initialdosis på 18-28 mikrogram/kg/min i op til 30 minutter uden behov for mekanisk ventilation.

Ved hjertekirurgi er der anvendt doser i intervallet 12-50 mg/time som eneste anæstetikum.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Udstyr til assisteret ventilation bør være til rådighed til brug hos børn i alle aldre, selv til kortvarige operationer hos børn med spontan vejrtrækning.

Data på børn – særligt børn i alderen fra 1 måned til 1 år - er begrænset (se pkt. 5.2).

*Nyfødte (0 til 27 dage)*

Farmakokinetikken er meget variable hos nyfødte – især hos for-tidligt-fødte. Clearance og proteinbinding er lavere, og det kan være nødvendigt at give en lavere dosis alfentanil. Nyfødte bør monitoreres nøje, og alfentanildosis skal titreres i henhold til respons.

*Spædbørn og småbørn (28 dage til 23 måneder)*

Clearance kan være højere hos spædbørn og småbørn sammenlignet med niveauet hos voksne. Til opretholdelse af analgesi kan det være nødvendigt at øge alfentanils infusionshastighed.

*Børn (2 til 11 år)*

Clearance kan være en smule højere hos børn, og infusionshastigheden skal muligvis øges.

*Unge*

Alfentanils farmakokinetik hos unge er magen til voksnes, og særlige dosisanbefalinger er ikke påkrævet.

*Dosisanbefalinger til pædiatriske patienter*

Alfentanils brede variation i respons gør det vanskeligt at angive dosisanbefalinger til mindre børn. Til større børn anses det for passende at give alfentanil som en bolusdosis på 10‑20 mikrogram/kg til induktion af anæstesi (dvs. som supplement til propofol eller inhalationsanæstesi) eller som analgetikum. Der kan gives supplerende bolusinjektioner med 5-10 mikrogram/kg alfentanil med passende intervaller.

For at opretholde analgesi hos børn under en operation kan der administreres alfentanil med en infusionshastighed på 0,5 til 2 mikrogram/kg/min. Dosis skal op- eller nedtitreres i forhold til den enkelte patients behov. Ved kombination med et intravenøst anæstetisk middel er den anbefalede dosis ca. 1 mikrogram/kg/min.

Der kan være en øget risiko for respirationskomplikationer og muskelrigiditet ved administration af alfentanil til nyfødte og meget små børn. Nødvendige forsigtighedsregler beskrives nærmere i pkt. 4.4.

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat dosis kan være påkrævet (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Alfentanils clearance er uændret ved nyreinsufficiens. Der er dog en øget fri fraktion og derfor kan lavere dosis være påkrævet (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre og svækkede patienter*

Den indledende dosis skal reduceres hos ældre (>65 år) og svækkede patienter. Der skal tages hensyn til effekten af den indledende dosis, når de supplerende doser bestemmes.

*Patienter med samtidige komorbiditet*

Alfentanil skal titreres med forsigtighed hos patienter med følgende tilstande:

* ukontrolleret hypothyroidisme
* lungesygdomme, især ved nedsat respirationsevne
* alkoholisme eller nedsat lever- eller nyrefunktion.

Disse patienter kræver desuden forlænget post-operativ monitorering.

**Administration**

Til intravenøs brug. Alfentanil "Kalceks" bør anvendes som bolusinjektioner (korte operationer) eller bolus suppleret med gentagen administration af alfentanil eller ved infusion (langvarige smertefulde operationer).

Alfentanil bør kun gives af anæstesiologer, der er uddannet i administration af narkose og håndtering af respiratoriske virkninger af potente opioider.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre opioider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respiratorisk depression

Respirationsdepression er dosisafhængigt og kan ophæves med en specifik opioid­antagonist (naloxon). Det kan være nødvendigt med flere doser af naloxon, da respirationsdepressionen kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Dyb analgesi er ledsaget af markant respirationsdepression og bevidsthedstab, som kan vare ved eller gentage sig i hele det postoperative tidsrum. Derfor skal patienter være under tilstrækkelig overvågning. Genoplivningsudstyr og opioidantagonister skal være let tilgængelige. Hyperventilation under anæstesi kan ændre patientens respons på CO2 og derved påvirke respirationen postoperativt.

Muskelrigiditet

Muskelrigiditet kan forekomme og kan føre til respirationsdepression. Dette kan undgås ved langsom i.v.-injektion (normalt tilstrækkeligt ved små doser), præmedicinering med benzodiazepiner og brug af muskelrelaksantia. Der kan forekomme non-epileptiske (myo)kloniske bevægelser.

Myasthenia gravis

Alfentanil kan forårsage muskelrigiditet efter i.v.-administration, hvilket indicerer anvendelse af muskelrelaksantia. Alfentanil bør derfor ikke anvendes til patienter med myasthenia gravis, da anvendelse af muskelrelaksantia er uhensigtsmæssigt hos disse.

Hjertesygdom

Der kan forekomme bradykardi og muligvis hjertestop, hvis patienten har fået en for lav dosis antikolinergikum, eller hvis alfentanil kombineres med non-vagolytiske muskelrelaksantia. Bradykardi kan behandles med atropin.

Særlige doseringsforhold

Opioider kan inducere hypotension, især hos hypovolæmiske patienter og hos patienter med hjertesvigt. Induktionsdoser må tilpasses og indgives langsomt, så kardiovaskulær depression undgås. Der skal træffes passende foranstaltninger til opretholdelse af et stabilt arterielt tryk.

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med kranio-cerebrale traumer og forhøjet intrakranielt tryk. Hurtige bolus-injektioner af opioider skal undgås ved kompromitteret cerebralt kredsløb, da det kortvarige fald i arterielt tryk kan være ledsaget af et kortvarigt nedsat cerebralt perfusionstryk.

Alfentanil skal titreres med forsigtighed hos patienter med følgende tilstande:

* ukontrolleret hypothyroidisme
* lungesygdomme, især ved nedsat respirationsevne
* alkoholisme eller nedsat lever- eller nyrefunktion

Disse patienter kræver desuden forlænget post-operativ monitorering.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med obstruktiv luftvejssygdom eller respirationsdepression (hvis der ikke ventileres).

Patienterne bør rådes til at afbryde behandling med MAO-hæmmere 2 uger før operationen (se pkt. 4.5).

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider. Forkert brug eller forsætligt misbrug af opioider kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Alfentanil kan forårsage afhængighed på grund af dets kemiske struktur og morfinomimetiske egenskaber. Når alfentanil kun gives intraoperativt som bedøvelsesmiddel (efter hensigten), er der ingen forventning om afhængighed.

Ældre

Dosis bør nedsættes hos ældre og svækkede patienter (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Ved administration af alfentanil til nyfødte og meget små børn kan der være en øget risiko for respirationskomplikationer i forhold til anvendelse hos større børn og voksne. Mindre børn skal derfor overvåges umiddelbart efter påbegyndelse af alfentaniladministrationen. Udstyr til assisteret ventilation bør være til rådighed til brug hos børn uanset alder, selv under kortvarige operationer hos børn med spontan vejrtrækning.

På grund af risikoen for muskelrigiditet hos nyfødte og spædbørn, der får alfentanil, bør samtidig brug af et muskelrelaksantium overvejes. Alle børn bør monitoreres i et passende tidsrum efter ophør af behandlingen med alfentanil for at sikre, at der atter er spontan respiration.

På grund af varierende farmakokinetik hos nyfødte kan det være nødvendigt at give en lavere dosis alfentanil. Nyfødte bør monitoreres nøje, og doseringen af alfentanil skal titreres i henhold til barnets respons (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Hvis der administreres store mængder af opløsningen (f.eks. mere end 6,5 ml, svarende til mere end 1 mmol natrium) skal følgende tages i betragtning: Dette lægemiddel indeholder 3,54 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,18 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtag af 2 g natrium til en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler der påvirker effekten af alfentanil

*Andre CNS-deprimerende midler*

Barbiturater, benzodiazepiner, antipsykotika (neuroleptika), narkose og andre non-selektive CNS-deprimerende midler (f.eks. alkohol) kan forstærke opioiders respirationsdeprimerende virkning.

Når patienten har fået sådanne lægemidler, vil det være nødvendigt med en lavere dosis alfentanil end normalt. Ligeledes skal dosis af CNS-deprimerende lægemidler være lavere efter administration af alfentanil.

Samtidig anvendelse af alfentanil til patienter med spontan respiration kan øge risikoen for respirationsdepression, dyb sedation, koma og død.

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for overdosering med opioider, respirationsdepression og død.

*CYP3A4-hæmmere (cytochrom P450 3A4)*

Alfentanil metaboliseres hovedsageligt af cytokrom P450 3A4. *In vitro* data indikerer, at potente cytochrome P450 3A4 enzymhæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan hæmme alfentanils metabolisme. Humane farmakokinetiske data antyder, at alfentanils metabolisme hæmmes af fluconazol, voriconazol, erythromycin, diltiazem og cimetidin (kendte cytokrom P450 3A4 enzymhæmmere). Dette kan øge risikoen for forlænget eller forsinket respirationsdepression. Hvis det er nødvendigt med samtidig brug, kræver det at patienten overvåges særdeles omhyggeligt. Dosisreduktion af alfentanil kan være nødvendigt.

*Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)*

MAO-hæmmere bør seponeres to uger før forud for anæstesi eller kirurgiske indgreb (se pkt. 4.4).

*Serotonerge lægemidler*

Samtidig administration af alfentanil og et serotonergt lægemiddel såsom en Selektiv seroton reuptake-hæmmer (SSRI), seroton og noradrenalin reuptake-hæmmer (SNRI) eller MAO-hæmmer kan øge risikoen for serotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand.

Alfentanils virkning på andre lægemidler

Efter administration af alfentanil bør dosis af andre CNS-deprimerende lægemidler reduceres. Dette er særlig vigtigt efter operation, da dyb analgesi ledsages af markant respirationsdepression, der kan vare ved eller vende tilbage i den postoperative periode. Administration af et CNS-deprimerende middel, f.eks. benzodiazepin, i dette tidsrum kan øge risikoen for respirationsdepression uforholdsmæssigt.

Alfentanils virkning på metabolismen af andre lægemidler

Propofols blodkoncentration er 17 % højere i kombination med alfentanil end hvis alfentanil ikke er til stede. Den samtidige brug af alfentanil og propofol kan kræve en lavere dosis alfentanil.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Selv om der ikke er observeret teratogen eller akut embryotoksisk virkning i dyreforsøg, er der ikke tilstrækkelige data til at vurdere en eventuelt skadelig virkning hos mennesker. Som følge heraf, er det nødvendigt at afveje den potentielle risiko mod fordelene, før der administreres Alfentanil "Kalceks" til gravide patienter.

Intravenøs administration frarådes under fødsel (herunder kejsersnit), da Alfentanil "Kalceks" passerer placenta og kan hæmme spontan respiration umiddelbart efter fødslen. Hvis Alfentanil "Kalceks" alligevel administreres, skal udstyr til assisteret ventilation være umiddelbart tilgængeligt, hvis der opstår behov hos mor og spædbarn. Der skal altid forefindes en opioidantagonist til barnet. Opioidantagonistens halveringstid kan være kortere end halveringstiden for alfentanil, og det kan være nødvendigt at gentage administration af opioidantagonisten (se pkt. 4.4).

Amning

Alfentanil udskilles i modermælk. Amning eller brug af udmalket modermælk frarådes derfor de første 24 timer efter administration af alfentanil.

Fertilitet

Der foreligger begrænsede humandata om alfentanils virkning på fertilitet hos mænd og kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Alfentanil påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienten frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindst 24 timer efter administration af alfentanil.

**4.8 Bivirkninger**

Alfentanils sikkerhed blev evalueret hos 1157 personer, der deltog i 18 kliniske forsøg. Alfentanil blev administreret til induktion af anæstesi eller som analgetisk/anæstetisk adjuvans til lokal eller generel anæstesi under kortvarige, mellemlange og langvarige operationer. Disse personer fik mindst én dosis af alfentanil og tilvejebragte sikkerhedsdata.

Baseret på samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske forsøg var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger (≥5 % incidens) (med % incidens): Kvalme (17,0), opkastning (14,0), apnø (8,6), bevægelsesforstyrrelser (7,9) og bradykardi (5,4).

Den følgende tabel viser bivirkninger ved brug af alfentanil rapporteret enten i kliniske forsøg eller fra postmarketing anvendelse.

**Tabel 2 Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| *Immunsystemet*Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | Allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, anafylaktoid reaktion, urtikaria) |
| *Psykiske forstyrrelser*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Sjælden (≥1/10.000 til </1.000)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | EuforiAgitation, grådDesorientering |
| *Nervesystemet*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | Bevægelsesforstyrrelser, svimmelhed, døsighed, dyskinesiHovedpine, somnolens, reagerer ikke på stimuliBevidstløshed (under postoperativt tidsrume), kramper, myoclonus |
| *Øjne*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | SynsforstyrrelserPupilforsnævring |
| *Hjerte*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | Bradykardi, takykardiArytmi, nedsat hjertefrekvensHjertestop |
| *Vaskulære sygdomme*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Sjælden (≥1/10.000 til </1.000) | Hypotension, hypertensionVenesmerter |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til </1.000)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | ApnøHikke, hyperkapni, laryngospasmer, respirationsdepression (inklusiv med dødelig udgang)Bronkospasme, næseblodRespirationsstop, hoste |
| *Mave-tarm-kanalen*Meget almindelig (≥1/10) | Kvalme, opkastning. |
| *Hud og subkutane væv*Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til </1.000)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | Allergisk dermatitis, hyperhidrosisPruritusErytem, udslæt |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv*Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Muskelrigiditet |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). | Kulderystelser, smerter ved injektionsstedet, træthedSmerterFeber |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)Sjælden (≥1/10.000 til </1.000) | OperationssmerterPostoperativ agitation, luftvejskomplikationer fra anæstesi, postoperativ forvirringNeurologiske anæstesikomplikationer, behandlingskomplikationer, komplikationer ved endotrakeal intubation |

Pædiatrisk population

Bivirkningers hyppighed, art og sværhedsgrad hos børn forventes at være som hos voksne, dog med følgende undtagelser:

Let til moderat muskelrigiditet er ofte set hos nyfødte, selv om antallet af nyfødte, der indgik i kliniske forsøg, var lille. Mindre hyppigt kan der forekomme svær rigiditet og muskelspjæt, som kan være ledsaget af forbigående nedsat vejrtrækning, især når alfentanil gives i høje doser eller som hurtig intravenøs injektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering viser sig som en forlængelse af alfentanils farmakologiske virkning. Der kan forekomme forskellige grader af respirationsdepression varierende fra bradypnø til apnø.

Behandling

Ved hypoventilation eller apnø skal der gives oxygen, og respirationen skal assisteres eller kontrolleres efter behov. Der skal gives en særlig opioidantagonist, som naloxon, for at kontrollere respirationsdepressionen. Dette udelukker ikke mere øjeblikkelige modforanstaltninger. Respirationsdepressionen kan vare længere end antagonistens virkning. Derfor kan der være brug for flere doser af antagonisten.

Hvis respirationsdepressionen er forbundet med muskelrigiditet, kan det være nødvendigt at give et neuromuskulært blokerende middel intravenøst for at lette respirationen.

Patienten skal observeres nøje: Kropsvarme og tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes. Ved alvorlig eller vedvarende hypotension skal hypovolæmi overvejes, og det kan korrigeres med parenteral væsketilførsel.

**4.10 Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opioid-anæstetika, ATC-kode: N01AH02.

Alfentanil er et potent, hurtigt og kortvarigt virkende opioidt analgetikum, der kemisk er beslægtet med fentanyl.

Efter intravenøs administration af alfentanil indtræder virkningen næsten øjeblikkeligt, den indsættende virkning er kun en fjerdedel af en ækvivalent analgetisk dosis af fentanyl. Den maksimale analgetiske og respirationsdeprimerende virkning indtræder inden for 1-2 minutter.

Virkningstiden for alfentanil er kun en tredjedel af den tilsvarende analgetiske dosis af fentanyl, og den er klart dosisafhængig. Til analgesi, der varer længere end 60 minutter, foretrækkes infusion. Alfentanils deprimerende effekt på respirationsfrekvensen og den alveolære ventilation er også kortere end fentanyls, og i de fleste tilfælde varer den analgetiske effekt længere end respirationsdepressionen. Respirationsdepressionens varighed og sværhedsgrad er dosisafhængig.

Alfentanil kan sammen med andre opioide analgetika - og afhængigt af dosis og administrationshastighed - forårsage muskelrigiditet, såvel som eufori, miosis og bradykardi.

Ved doser op til 200 mikrogram/kg alfentanil var der ingen signifikant øgning i histamin-koncentration eller klinisk tegn på histaminfrigivelse.

Restitutionen efter indgift af alfentanil er typisk hurtig og rolig med lav incidens af postoperativ kvalme og opkastning.

Alfentanils virkning bliver ophævet ved en specifik opioidantagonist, så som naloxon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Alfentanil er et syntetisk opioid med μ‑agonist farmakologisk virkning. Alfentanil bruges kun intravenøst.

Fordeling

Den lave ionisation (11 % ved pH 7,4) bidrager signifikant til den hurtige fordeling. Fordeling i vævene er begrænset: det totale fordelingsvolumen varierer fra 0,4 til 1,0 l/kg, hvilket er ca. en fjerdedel til en tiendedel af fentanyls.

Alfentanils begrænsede lipidopløselighed og kraftige plasmaproteinbinding (92 %) bidrager til dets begrænsede fordelingsvolumen.

Biotransformation

Alfentanil metaboliseres hovedsageligt i leveren. Kun 1 % af det aktive stof findes uændret i urinen. Metabolitterne er inaktive og 70 til 80 % af dem bliver udskilt med urinen.

Elimination

Alfentanil elimineres hurtigt efter intravenøs administration. Der er indberettet terminale halveringstider på 83-223 min. Plasmaclearance hos personer under 40 år er gennemsnitlig 356 ml/min. og falder cirka 8 % pr. decennium efter 40-års alderen. Udskillelse sker meget hurtigt: sekventielle fordelingshalveringstider er 1 og 14 min. og den totale halveringstid er 90-111 min. (interval 50-150 minutter), hvilket er flere gange kortere end fentanyls og sufentanils. Når steady-state er opnået ved infusion, forbliver halveringstiden uændret.

Når administrationen ophører, vågner patienten hurtigt uden opioideftervirkninger.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Der foreligger kun begrænsede pædiatriske data. Værdierne for de farmakokinetiske parametre fremgår af nedenstående tabel.

**Tabel 3. Farmakokinetiske parametre for alfentanil hos pædiatriske forsøgspersoner**

|  |
| --- |
| **Farmakokinetiske parametre for alfentanil hos pædiatriske forsøgspersoner** |
|  | **t1/2β (timer)** | **CL (ml/kg/min)** | **Vdss (l/kg)** |
| Præmature nyfødte (0-27 dage)Gestationsalder 25-40 uger; *n = 68* | 0,7‑8,8 | 0,9‑8,4 | 0,3‑1,2 |
| Mature nyfødte (0-27 dage)Gestationsalder: 35‑41 uger; *n = 18* | 4,1‑5,5 | 1,7‑3,2 | 0,5‑0,8 |
| Spædbørn og småbørn i alderen28 dage – 23 måneder; *n = 34* | 0,9‑1,2 | 7,7‑13,1 | 0,4‑1,1 |
| Børn i alderen 2‑11 år; *n = 32* | 0,7‑1,3 | 4,7‑10,2 | 0,2‑1,0 |
| Unge i alderen12‑14 år; *n = 3* | 1,1‑1,9 | 5,5‑7,4 | 0,3‑0,6 |

OBS! Data for nyfødte, spædbørn og småbørn og større børn gives som interval af middelværdier.

CL = clearance. Vdss = fordelingsvolumen ved steady state. t1/2β = halveringstid i eliminationsfasen.

Proteinbinding hos nyfødte er 75 % og stiger hos børn til 85 %.

Der foreligger kun begrænsede farmakokinetiske data på anvendelse af alfentanil til børn. Alfentanil metaboliseres af CYP3A4. CYP3A4-aktivitet er lav hos nyfødte og stiger efter fødslen, til den når 30-40 % af niveauet hos voksne, når barnet er 1 måned gammelt. CYP3A4-aktivitet stiger yderligere til 45 %, når barnet er 6 måneder gammelt, 80 %, når barnet er 12 måneder gammelt og når niveauet for voksne, når barnet er 6 år gammelt.

*Nedsat leverfunktion*

Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 50 mikrogram/kg er den terminale halveringstid signifikant længere hos patienter med levercirrhose end hos kontrolpatienter. Fordelingsvolumen er ikke ændret. Den frie fraktion af alfentanil er hos patienter med levercirrhose øget til 18,5 %, sammenlignet med 11,5 % hos kontrolpatienter. Denne stigning i den frie fraktion, sammen med en reduktion i clearance fra 3,06 ml/min/kg hos kontrolpatienter til 1,60 ml/min/kg hos patienter med levercirrhose vil resultere i en øget klinisk effekt af alfentanil (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Fordelingsvolumen og clearance af den frie fraktion er den samme hos nyrepatienter og raske kontrol personer. Den frie fraktion af alfentanil hos nyrepatienter er øget til mellem 12,4 og 19 % sammenlignet med mellem 10,3 og 11 % hos kontrolpersoner. Dette kan resultere i en øget klinisk effekt af alfentanil (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, mutagenicitet eller reproduktionstoksicitet og udvikling. Der forefindes ikke længerevarende dyreforsøg i relation til alfentanils mulige karcinogene potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Holdbarhed efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 48 timer ved 25 °C og 2-8 °C (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste præparat bruges med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og forhold før anvendelse brugerens ansvar. Det bør sædvanligvis ikke opbevares længere end 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding eller første åbning af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml og 10 ml type I hydrolytiske farveløs ampul i borosilikatglas med OPC (One-Point-Cut).

Ampullen er pakket i dæklag af PVC (polyvinylchlorid). Dæklagene er pakket i en kartonæske.

Pakningsstørrelser

5 og 10 ampuller med 2 ml.

5 og 10 ampuller med 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Vejledning til fremstilling af fortyndet opløsning:

* Kontrollér ampullen visuelt inden brug. Der bør kun anvendes klare opløsninger, der er fri for partikler.
* Bær handsker under åbning af ampullen.
* Åbning af ampullen:
1. Vend ampullen, så den farvede prik vender opad. Hvis der er opløsning i den øverste del af ampullen, så bank let med fingeren for at få al opløsning ned i bunden af ampullen.
2. Brug begge hænder til at åbne ampullen. Mens du holder den nederste del af ampullen i den ene hånd, skal du bruge den anden hånd til at knække den øverste del af ampullen i retning væk fra det farvede punkt (se nedenstående billeder).



* Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.
* Fortynd ampullens indholdet til en koncentration på 25‑80 mikrogram/ml med:
* 0,9 % natriumchloridopløsning eller
* 5 % glucoseopløsning eller
* Ringelaktatopløsning.
* Kassér eventuelt ikke anvendt lægemiddel.
* Hvis huden ved et uheld eksponeres, skal der behandles ved at skylle det berørte område med vand. Undgå at bruge sæbe, sprit og andre rengøringsmidler, der kan medføre kemiske eller fysiske skader på huden.

Fortyndede opløsninger er kemisk og fysisk stabile ved kontakt med sædvanligvis anvendte intravenøse administrationsenheder.

Holdbarhed af fortyndet opløsning, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 53

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61571

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juli 2023