

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeweils 1 ml Lösung enthält:

543,8 Mikrogramm Alfentanilhydrochlorid-Hydrat, äquivalent zu 500 Mikrogramm Alfentanil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,15 mmol (3,54 mg) Natrium

Dieses Arzneimittel enthält:

- 7,1 mg (0,31 mmol) Natrium pro 2 ml Ampulle, d.h. diese ist nahezu "natriumfrei".
- 35,4 mg (1,54 mmol) Natrium pro 10 ml Ampulle, entsprechend 2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
- 177 mg (7,70 mmol) Natrium pro 50 ml Durchstechflasche, entsprechend 9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung (pH 4,0 - 6,0)

Osmolalität: 270 - 310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alfentanil-hameln ist bei Erwachsenen indiziert:

- als analgetische Ergänzung zur Einleitung einer Anästhesie
- als Zusatz zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Infolge seiner schnellen und kurzen Wirkungsdauer ist Alfentanil-hameln insbesondere als Opioid-Analgetikum für kurz dauernde und ambulante Eingriffe geeignet, aber auch als Analgetikumzusatz für Eingriffe von mittlerer und längerer Dauer, da Perioden mit erhöhter Schmerzintensität mittels Injektion kleiner Alfentanil-Wiederholungs Dosen oder durch Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit üblicherweise überbrückt werden können.

Alfentanil-hameln ist bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern indiziert:

- als Opioid in Verbindung mit einem Hypnotikum zur Einleitung einer Anästhesie
- als narkotisches Analgetikum in Verbindung mit einer Allgemeinanästhesie sowohl für kurze als auch lang dauernde operative Eingriffe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis von Alfentanil-hameln ist individuell entsprechend dem Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, der zugrunde liegenden Pathologie, Gebrauch von anderen Medikamenten sowie der Art des Eingriffs und der Anästhesie zu bestimmen.

Zur Vorbeugung von Bradykardie empfiehlt es sich, eine geringe Dosis eines anticholinergen Mittels intravenös unmittelbar vor der anästhetischen Induktion zu verabreichen.

Dosierung

Erwachsene

Bei Anwendung als anästhetisches Induktionsmittel

Eine intravenöse Bolus-Dosis von 120 Mikrogramm/kg (17 ml/ 70 kg) Alfentanil erzeugt Bewusstlosigkeit und Analgesie; zugleich bleibt aber bei Patienten mit adäquater Muskelrelaxation die kardiovaskuläre Stabilität erhalten.

Bei kurz dauernden und ambulanten Eingriffen

In niedriger Dosis eignet sich Alfentanil gut für kleinere, kurz dauernde aber schmerzhaft operative Eingriffe und für ambulante Patienten, wobei eine Überwachungs-ausstattung vorhanden sein muss.

Eine intravenöse Bolus-Dosis von 7-15 Mikrogramm/kg Körpergewicht (1 bis 2 ml/70 kg) ist üblicherweise für Eingriffe, die weniger als 10 Minuten dauern, ausreichend. Wenn der Eingriff länger als 10 Minuten dauert, sind weitere Repetitionsdosen von 7-15 Mikrogramm/kg Körpergewicht (1 bis 2 ml/70 kg) alle 10 bis 15 Minuten oder nach Bedarf zu verabreichen. Die Spontanatmung kann in den meisten Fällen bei langsamer Injektion von 7 Mikrogramm/kg (1 ml/70 kg) oder darunter aufrechterhalten werden; die empfohlenen Repetitionsdosen mit dieser Technik sind dann 3,5 Mikrogramm/kg (0,5 ml/70 kg).

Falls postoperative Nausea auftritt, ist sie meistens von relativ kurzer Dauer und kann durch konventionelle Maßnahmen leicht kontrolliert werden.

Bei Eingriffen mittlerer Dauer

Die initiale intravenöse Bolus-Dosis ist der erwarteten Dauer des operativen Eingriffes wie folgt anzupassen:

| Dauer des Eingriffs (min) | Alfentanil i.v. Bolus-Dosis | |
|---------------------------|-----------------------------|----------|
| | Mikrogramm/kg | ml/70 kg |
| 10 - 30 | 20 - 40 | 3 - 6 |
| 30 - 60 | 40 - 80 | 6 - 12 |
| >60 | 80 - 150 | 12 - 20 |

Falls die Operation länger dauert oder traumatischer ist, kann die Analgesie wie folgt aufrechterhalten werden:

- entweder mit Repetitionsdosen von 15 Mikrogramm/kg (2 ml/70 kg) Alfentanil wenn erforderlich. Um einer postoperativen Atemdepression vorzubeugen, soll die letzte Alfentanil-Dosis nicht innerhalb der letzten 10 Minuten der Operation verabreicht werden; oder
- mit einer Alfentanil-Infusion von 1 Mikrogramm/kg/min (0,14 ml/70 kg/min), bis 5-10 Minuten vor dem Operationsende

Perioden mit erhöhter Schmerzintensität können mittels Injektion kleiner Alfentanil-Wiederholungsdosen oder durch zeitweise Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit leicht überbrückt werden. Falls Alfentanil ohne N₂O/O₂ oder ohne andere Inhalationsanästhetika angewendet wird, ist die Erhaltungsdosis zu erhöhen.

Bei lang dauernden Eingriffen (>2 Stunden)

Alfentanil-hameln kann als analgetische Komponente der Anästhesie für operative Eingriffe längerer Dauer, insbesondere wenn eine schnelle Extubation erwünscht ist, verwendet werden. Optimale Analgesie und Stabilität können durch Anwendung einer individuell angepassten intravenösen Anfangsdosis und durch Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit an die Schwere der Operationsstimuli und die klinischen Reaktionen des Patienten aufrechterhalten werden.

Kinder und Jugendliche

Beatmungsgeräte müssen für Kinder aller Altersstufen verfügbar sein, auch für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern.

Es liegen nur begrenzt Daten zu Kindern, insbesondere im Alter zwischen 1 Monat und 1 Jahr, vor (siehe Abschnitt 5.2).

Neugeborene (0 bis 27 Tage): Die Pharmakokinetik ist bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, sehr variabel. Die Plasmaclearance und Proteinbindung sind geringer, so dass eventuell eine niedrigere Dosis Alfentanil benötigt wird. Neugeborene sind eng zu überwachen und die Alfentanildosis ist nach dem Ansprechen zu titrieren.

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 muss die Infusionsrate eventuell erhöht werden.

Kinder (2 bis 11 Jahre): Die Plasmaclearance kann bei Kindern leicht erhöht sein, so dass die Infusionsrate eventuell erhöht werden muss.

Jugendliche: Bei Jugendlichen ist die Pharmakokinetik von Alfentanil ähnlich 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 bis 20 Mikrogramm/kg Alfentanil zur Einleitung der Anästhesie (d.h. zur Ergänzung von Propofol oder einer Inhalationsnarkose) oder als Analgetikum als angemessen erachtet. In angemessenen Abständen können zusätzliche Injektionen von 5 bis 10 Mikrogramm/kg Alfentanil verabreicht werden.

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie bei Kindern während einer Operation kann eine Alfentanil-hameln 0.5 mg/ml Infusion mit einer Rate von 0,5-2 Mikrogramm/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 Mikrogramm/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 der Fachinformation detailliert beschrieben.

Ältere und geschwächte Patienten

Die Initialdosis ist bei älteren (> 65 Jahre) und geschwächten Patienten entsprechend zu reduzieren. Die Wirkung der Initialdosis ist bei der Errechnung der weiteren Dosen zu beachten.

Art der Anwendung:

Alfentanil-hameln wird intravenös als Bolus-Injektion (kurze Eingriffe) oder Bolus-Zusatz in Repetitionsdosen oder als Infusion (lange schmerzvolle Eingriffe) gegeben und ist nur von Personen zu verabreichen, die Erfahrung im Umgang mit Anästhetika und mit der Handhabung von respiratorischen Effekten potenter Opiode haben.

Alfentanil-hameln kann mit 0,9%-iger NaCl Lösung 5%-iger Glukoselösung, 5%-iger Glukoselösung + 0,9%-iger NaCl Lösung und Ringer Laktat Lösung gemischt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen potenten Opioiden:

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Opioidantagonisten z.B. Naloxon aufgehoben werden, wobei zusätzliche Dosen eines solchen notwendig werden können, da die Atemdepression länger als die Wirkung des Opioidantagonisten andauern kann. Eine profunde Anästhesie 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 sowie Opioidantagonisten sollen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ und somit die postoperative Atemsituation negativ beeinflussen.

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

Nichtepileptische Myoklonien können auftreten.

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

Opioide können Hypotonie, vor allem bei hypovolämischen Patienten, hervorrufen. Entsprechende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Druckes sind zu ergreifen.

Die Verabreichung rascher Bolus-Injektionen von Opioiden ist bei Patienten mit beeinträchtigter Gehirndurchblutung zu vermeiden; bei solchen Patienten wurde gelegentlich der transiente Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurz dauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks begleitet.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Alfentanil und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Alfentanil zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Bei allen Patienten

kann die längere Anwendung dieses Arzneimittels auch bei therapeutischen Dosen zu Arzneimittelabhängigkeit (Arzneimittelsucht) führen. Die wiederholte Anwendung kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Opioiden kann Überdosierungen und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Dosis ist bei älteren oder geschwächten Patienten zu reduzieren. Opiode sind bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, Beeinträchtigung der Atemfunktion, Alkoholismus und Leber- oder Niereninsuffizienz vorsichtig zu titrieren. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt.

Alfentanil kann auf Grund seiner chemischen Struktur und seiner morphinomimetischen Eigenschaften zur Abhängigkeit führen. Wird Alfentanil (wie vorgesehen) ausschließlich intraoperativ als Anästhetikum eingesetzt, sind Gewöhnungseffekte nicht zu erwarten.

Opioid-induzierte Hyperalgesie

Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine paradoxe Reaktion auf ein Opioid, insbesondere bei hohen Dosen oder bei chronischer Anwendung, bei der die Schmerzwahrnehmung trotz stabiler oder erhöhter Opioidexposition zunimmt. Sie unterscheidet sich von der Toleranz, bei der höhere Opioiddosen erforderlich sind, um die gleiche analgetische Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. OIH kann sich in verstärkter Schmerzintensität, allgemeineren (d.h. weniger fokalen) Schmerzen oder Schmerzen durch gewöhnliche (d.h. nicht schmerzhafte) Reize (Allodynie) ohne Anzeichen eines Fortschreitens der Krankheit manifestieren. Bei Verdacht auf OIH sollte die Opioiddosis nach Möglichkeit verringert oder ausgeschlichen werden.

Kinder und Jugendliche

Im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen, kann bei Verabreichung von Alfentanil an Neugeborene oder sehr junge Kinder ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen bestehen. Daher sind junge pädiatrische Patienten sofort nach dem Beginn der Alfentanil-Verabreichung zu überwachen. Selbst für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern sind Geräte für eine Unterstützung der Atmung zur Anwendung in allen Altersklassen verfügbar zu halten.

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 eng zu überwachen und die Alfentanildosis ist nach dem Ansprechen zu titrieren (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium

Dies ist bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Alfentanil ändern

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere zentral dämpfende Arzneimittel

Einige Substanzen, wie Barbiturate, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere zentrale, nicht-selektiv wirksame Mittel (z.B. Alkohol), können die atemdepressorische Wirkung von Opioiden potenzieren.

Falls Patienten solche Substanzen erhalten haben, ist die Alfentanil-Dosis geringer als gewöhnlich. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfentanil bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Wirkung von Alfentanil auf andere Arzneimittel

Nach Alfentanil-Gabe soll die Dosis anderer zentralwirksamer Mittel reduziert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines zentral dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe oben).

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 werden kann. Dadurch könnte sich das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen erfordert eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten; insbesondere kann eine Herabsetzung der Alfentanil-Dosis erforderlich sein.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Üblicherweise wird empfohlen, eine Behandlung mit MAO-Hemmern zwei Wochen vor einem operativen Eingriff oder einer Anästhesie zu unterbrechen.

Serotonin-Syndrom

Das Risiko für die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von Alfentanil mit serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) erhöht sein.

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 können eine Dosisreduktion von Alfentanil erfordern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Evaluierung schädlicher Effekte im Menschen ist nicht möglich, da keine adäquaten Daten vorliegen. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden weder teratogene noch akute embryotoxische Effekte festgestellt. Die Anwendung von Alfentanil wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Das potentielle Risiko ist gegen die potentiellen Vorteile abzuwägen, bevor dieses Arzneimittel schwangeren Patientinnen gegeben wird.

Bei Langzeitanwendung von Opioiden während der Schwangerschaft besteht das Risiko eines neonatalen Abstinenzsyndroms, das, falls es nicht erkannt und behandelt wird, lebensbedrohend sein kann.

Intravenöse Verabreichung von Alfentanil während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) ist nicht empfohlen, da es in die Plazenta übergeht und das fetale Atemzentrum besonders empfindlich gegenüber Opioiden ist. Falls Alfentanil-Infusionen trotzdem eingesetzt werden, müssen Geräte zur Unterstützung der Atmung unmittelbar verfügbar sein. Ein Opioidantagonist für das Kind muss immer verfügbar sein. Die Halbwertszeit des Opioidantagonisten kann kürzer sein als die Halbwertszeit von Alfentanil, daher können zusätzliche Dosen des Antagonisten erforderlich werden.

Stillzeit

Alfentanil geht in sehr kleinen Konzentrationen in die Muttermilch über. Daher wird Stillen innerhalb von 24 Stunden nach Alfentanil-Verabreichung nicht empfohlen.

Fertilität

Es sind nur wenige Daten zur Wirkung von Alfentanil auf die Fertilität von Männern und Frauen vorhanden. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen nicht auf eine 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.

Wenn eine vorzeitige Entlassung notwendig ist, sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie für die folgenden mindestens 24 Stunden nicht fahren oder Maschinen bedienen sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Alfentanil wurde an 1157 Patienten, die an 18 klinischen Studien teilnahmen, untersucht. Alfentanil wurde als Mittel zur Narkoseeinleitung oder als analgetischer/ anästhetischer Zusatz für Regional- oder Allgemeinanästhesien in kurzen, mittleren und langen chirurgischen Eingriffen verabreicht. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Alfentanil erhielten. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien ($\geq 5\%$ Nebenwirkungen Inzidenz) waren: Übelkeit (17%), Erbrechen (14%), 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 Häufigkeit definiert:

Sehr häufig $\geq 1/10$; Häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$; Gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$; Selten $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$ Sehr selten $< 1/10.000$; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen und Urtikaria)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Euphorische Stimmungslage

Selten: Agitation, Weinen

Sehr selten: Desorientiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Bewegungsstörung, Schwindel, Benommenheit, Dyskinesie

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Somnolenz, fehlende Reizantwort

Sehr selten: Bewusstlosigkeit (postoperativ), Krampfanfälle, Myoklonien

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Sehr selten: Miosis

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Tachykardie

Gelegentlich: Arrhythmie, Herzfrequenz erniedrigt

Sehr selten: Herzstillstand

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie, Hypertonie,

Selten: Venenschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Apnoe

Gelegentlich: Singultus, Hyperkapnie, Laryngospasmus, Atemdepression (mit möglicher Todesfolge)

Selten: Bronchospasmus, Epistaxis

Sehr selten: Atemstillstand, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Allergische Dermatitis, Hyperhidrose

Selten: Pruritus

Sehr selten: Erythem, Rash

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelrigidität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schüttelfrost, Schmerz am Verabreichungsort, Müdigkeit

Gelegentlich: Schmerz

Sehr selten: Fieber

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Schmerz bei der Verabreichung

Gelegentlich: Postoperative Verwirrtheit, Postoperative Agitation, Atemwegskomplikation durch die Anästhesie

Selten: Neurologisch anästhetische Komplikation, Komplikation bei der Verabreichung, Komplikation bei endotrachealer 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, besonders bei hohen Dosen von Alfentanil-hameln 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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Alfentanil-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Bild primär durch den Grad der Atemdepression bestimmt, die 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 Opioidantagonist z.B. Naloxon ist wie indiziert 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, so dass zusätzliche Dosen 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 adäquate Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Falls ernste oder anhaltende Hypotonie auftritt, ist die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung zu ziehen und durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr zu regulieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika

ATC-Code: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanil ist ein potentes und kurz wirkendes synthetisches Opioid-Analgetikum mit μ -Agonist Wirkung, das chemisch verwandt mit Fentanyl 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 atemdepressorische Wirkung tritt innerhalb von 1-2 Minuten ein (30 Minuten mit Morphin).

Die Wirkdauer von Alfentanil ist ca. 3x kürzer als die von äquianalgetischen Dosen von Fentanyl und ist eindeutig dosisabhängig. Für länger als 60 Minuten dauernde Analgesien ist die Verabreichung als Infusion vorzuziehen. Die depressorische Wirkung auf die Respirationsrate sowie auf die alveoläre Belüftung ist ebenfalls kürzer als die von Fentanyl; in den meisten Fällen hält die Analgesie länger als die atemdepressorische Wirkung an. Die Dauer und Stärke der Atemdepression ist dosisabhängig.

Bei hohen Dosen (> 120 Mikrogramm/kg) verursacht Alfentanil einen Schlafzustand und eignet sich als Induktionsmittel für die Anästhesie. Die Induktion geht schmerzfrei und ohne kardiovaskuläre und hormonelle Stressreaktionen auf die Intubation vor sich.

So wie andere Opioid-Analgetika auch, kann Alfentanil abhängig von Dosis und Verabreichungsgeschwindigkeit Muskelrigidität, Euphorie, Miosis und Bradykardie hervorrufen.

Bei Dosen bis zu 200 Mikrogramm/kg war weder ein signifikanter Anstieg der Histaminspiegel noch der klinische Nachweis einer Histaminfreisetzung festzustellen.

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

Alle Wirkungen von Alfentanil können durch die Gabe eines spezifischen Antagonisten (z.B. Naloxon) schnell und vollständig aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfentanil ist ein synthetisches Opioid mit μ -agonistischer pharmakologischer Wirkung.

Verteilung

Die sequentiellen Verteilungshalbwertszeiten von Alfentanil sind 0,4-2,2 min und 8-32 min. Der niedrige Ionisierungsgrad (11% bei pH = 7,4) trägt zu einer raschen, aber begrenzten Verteilung im Gewebe bei. Das beobachtete Verteilungsvolumen liegt bei 1,27-4,81 l (Verteilungsvolumen des zentralen Kompartments) und bei 12,1-98,2 l (Verteilungsvolumen bei Steady-state-Bedingungen). Die Plasmaproteinbindung von Alfentanil liegt bei 92%.

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 Verabreichung schnell eliminiert. Es wurde über terminale Eliminationshalbwertszeiten von 83-223 min berichtet. Die Plasmaclearance beträgt bei jungen Personen durchschnittlich 356 ml/min und nimmt mit dem Alter ab. Nur 1% Alfentanil wird unverändert im Harn ausgeschieden. Wenn der Steady-state nach der Infusion erreicht ist, bleibt die Eliminationshalbwertszeit unverändert. Wird die Verabreichung unterbrochen, wacht der Patient rasch und ohne Opioidnachwirkungen auf.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt Daten zu Kindern vor. Die Werte der pharmakokinetischen Parameter werden in folgender Tabelle wiedergegeben:

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

Beachte: Die Daten für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder sind Mittelwerte.
CL = Plasmaclearance, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State, t_{1/2β} = Halbwertszeit in der Eliminationsphase

Die Plasmaproteinbindung beträgt bei Neugeborenen 75% und erhöht sich 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 Erwachseneniveaus nach 1 Monat.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 50 Mikrogramm/kg ist die terminale Halbwertszeit bei zirrhotischen Patienten signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Das Distributionsvolumen bleibt unverändert. Die freie Fraktion Alfentanil steigt bei zirrhotischen Patienten auf 18,5% verglichen mit 11,5% in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg der freien Fraktion Alfentanil 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 Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Das Distributionsvolumen und die Clearance der freien Fraktion sind ähnlich bei Patienten mit Nierenversagen und in der gesunden Kontrollgruppe. Die freie Fraktion 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 führen (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Alfentanil zeigte in *in vitro* (Ames Test) und *in vivo* (Mikronukleus und "Dominant Lethal Gen") Tests kein mutagenes Potential. Es wurden keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen nach der Anwendung von Alfentanil bei Ratten oder Kaninchen beobachtet. Embryozide Effekte wurden in Zusammenhang mit maternaler Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, (zur pH-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

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen

3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch befindlicher Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 48 Stunden bei 25° C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Verdünnungen sofort verbraucht werden. Erfolgt die Anwendung nicht sofort, liegt die Einhaltung der Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8°C nicht überschreiten, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen

Nach dem ersten Öffnen sollte das Produkt sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen (Typ I) mit 2 ml oder 10 ml Lösung.

Farblose Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit 50 ml Lösung, verschlossen mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5/10 Ampullen mit je 2 ml

Packungen mit 5/10 Ampullen mit je 10 ml

Packungen mit 1/5/10 Durchstechflaschen mit je 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alfentanil-hameln kann mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung + 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung oder Ringer-Lactat-Lösung bis zu einer Konzentration von 25 – 80 Mikrogramm/ml verdünnt werden. Solche Lösungen sind mit Behältnissen und Infusionssystemen aus Plastik kompatibel.

Angebrochene Behältnisse sind nach der Benutzung zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 137031

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.07.2016
Datum der Verlängerung der Zulassung: 25.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig