

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapifen oplossing voor injectie 0,5 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rapifen bevat per ml oplossing voor injectie een hoeveelheid alfentanilhydrochloride die overeenkomt met 0,5 mg alfentanil per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rapifen is een steriele, isotone, waterige oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, voor intraveneus gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rapifen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:

- als een opioïde analgeticum voor het gebruik bij de anesthesie. Rapifen kan worden gebruikt bij kortdurende en poliklinische ingrepen.

Rapifen is geïndiceerd voor gebruik bij neonaten, zuigelingen, kinderen en adolescenten:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Rapifen wordt individueel bepaald. Factoren die daarbij een rol spelen, zijn: leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke toestand en onderliggende pathologische toestand (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Volwassenen

Bij ingrepen van minder dan 10 minuten volstaat een intraveneuze bolusinjectie van 7 tot 15 microgram/kg lichaamsgewicht (1 tot 2 ml/70 kg lichaamsgewicht). Bij langzame injectie van die dosis kan in veel gevallen de spontane ademhaling worden gehandhaafd, alhoewel ademhalingsapparatuur beschikbaar dient te zijn. Als de operatie langer duurt, kan zo nodig een bijkomende dosis van 7 tot 15 microgram/kg lichaamsgewicht (1 tot 2 ml/70 kg lichaamsgewicht) gegeven worden.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen van alle leeftijden dient ondersteunende beademingsapparatuur beschikbaar te zijn, zelfs voor kortdurende ingrepen bij spontaan ademende kinderen.

Gegevens bij kinderen, in het bijzonder in de leeftijdsgroep van 1 maand tot 1 jaar, zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

Neonaten (0 t/m 27 dagen): De farmacokinetiek bij neonaten is zeer variabel, met name bij prematuren. De klaring en de eiwitbinding zijn lager en er kan een lagere dosis Rapifen vereist zijn. Neonaten dienen nauwlettend te worden gevolgd en de dosis Rapifen dient te worden getitreerd op geleide van de respons.

Zuigelingen en peuters (28 dagen t/m 23 maanden): De klaring kan bij zuigelingen en peuters hoger zijn in vergelijking met die bij volwassenen. Voor het in stand houden van de analgesie kan het nodig zijn om de infusiesnelheid van Rapifen te verhogen.

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

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

Doseringsaanbevelingen voor pediatrische patiënten

De sterkte variabiliteit in de respons op Rapifen maakt het moeilijk om doseringsaanbevelingen voor jongere kinderen te geven. Voor oudere kinderen wordt een bolusdosis van 10 tot 20 µg/kg Rapifen voor de inductie van de anesthesie (dat wil zeggen als aanvulling op propofol of inhalatie-anesthesie) of als een analgeticum als geschikt geacht. Aanvullende bolusdoseringen van 5 tot 10 mcg/kg Rapifen kunnen op geschikte intervallen worden toegediend.

Om de analgesie bij kinderen tijdens een operatie in stand te houden, kan Rapifen worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 2 mcg/kg/min. De dosis moet worden verhoogd of verlaagd op geleide van 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 respiratoire complicaties en spierrigiditeit bestaan als Rapifen aan neonaten en zeer jonge kinderen wordt toegediend. Noodzakelijke voorzorgsmaatregelen staan gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4.

Ouderen en verzwakte patiënten

De initiële dosis dient te worden verlaagd bij ouderen (>65 jaar) en verzwakte patiënten. Er dient rekening te worden gehouden met het effect van de initiële dosis bij het bepalen van bijkomende doses.

Wijze van toediening

Rapifen dient te worden toegediend als bolusinjectie (voor kortdurende ingrepen) of als bolus aangevuld met bijkomende doses of met een infuus (bij langdurige, pijnlijke operaties).

4.3 Contra-indicaties

- Slechte longfunctie, in verband met de ademhalingsdepressieve werking van alfentanil.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor andere opioïden.
- Gelijktijdig gebruik van irreversibele MAO-remmers, of binnen 2 weken na het staken van het gebruik van irreversibele MAO-remmers.
- Hypovolemie, hypotensie.
- Verhoogde intracraniale druk, hersentrauma, myastenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Zoals andere opioïden, kan Rapifen hypotensie veroorzaken, met name bij hypovolemische patiënten. Gepaste maatregelen moeten worden genomen om een stabiele arteriële druk te behouden. (zie rubriek 4.3)
- Rapifen kan een ademhalingsdepressie geven die dosisgerelateerd is. Een significante ademhalingsdepressie zal optreden bij toediening van doses boven 1 mg Rapifen (2 ml). Toediening van specifieke opiaatantagonisten kan dit teniet doen. Een herhaling van de naloxon-dosis kan nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van naloxon. Diepe analgesie gaat gepaard met duidelijke ademhalingsdepressie en verlies van

bewustzijn, wat kan aanhouden of opnieuw kan ontstaan in de postoperatieve periode. Het is daarom belangrijk dat de patiënten onder goed toezicht blijven. Reanimatie-apparatuur en opiaatantagonisten 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.

- Het gelijktijdig gebruik van Rapifen en CZS-depressiva, zoals benzodiazepines of verwante middelen, kan het risico op diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden verhogen, met name bij patiënten die spontaan ademen. Als besloten wordt om Rapifen gelijktijdig met een CZS-depressivum toe te dienen, zoals benzodiazepine of een verwant middel, moet de laagste effectieve dosis van beide geneesmiddelen worden toegediend, waarbij de periode van gelijktijdig gebruik zo kort mogelijk is. Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en diepe sedatie. In dit verband wordt het sterk aangeraden om de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).
- Er kan spierrigiditeit ontstaan, waardoor ook ademhalingsdepressie kan optreden. De incidentie kan worden verlaagd door langzame intraveneuze injectie. De reactie kan voorkomen worden door vooraf te behandelen met een benzodiazepine, of kan behandeld worden door kunstmatige beademing en indien nodig toediening van een spierrelaxans. Niet-epileptische (myo)clonische reacties kunnen optreden.
- Bradycardie en hartstilstand kunnen optreden als de patiënt een te lage hoeveelheid anticholinergicum heeft gekregen of als Rapifen wordt gecombineerd met niet-vagolytische spierrelaxantia. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.
- Het gebruik van snelle bolusinjecties van opioïden moet worden vermeden. Bij patiënten met een gestoorde intracerebrale compliantie gaat de tijdelijke verlaging van de gemiddelde arteriële druk soms samen met een kortdurende vermindering van de perfusiedruk.
- Het is mogelijk dat patiënten die chronisch met opioïden worden behandeld of verslaafd zijn aan opioïden, hogere doses nodig hebben. Het wordt aanbevolen om de dosis te reduceren bij oudere en verzwakte patiënten.
- Zoals bij andere opioïden, dient Rapifen voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met een of meer van de volgende condities: niet-gecontroleerde hypothyroïdie; longaandoening; verminderde longfunctie; alcoholisme; obesitas. Zulke patiënten dienen post-operatief langere tijd geobserveerd te worden.
- Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig te worden gedoseerd wegens het mogelijk gestoorde metabolisme. Patiënten met nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van alfentaniltoxiciteit. Als gevolg van dialyse kan het verdelingsvolume van alfentanil wijzigen wat de serumconcentraties kan beïnvloeden.
- In zeldzame gevallen is er een serotonerg syndroom gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van Rapifen en MAO-remmers. Het wordt aanbevolen het gebruik van reversibele MAO-remmers twee weken voor verwacht gebruik van Rapifen te staken. Bij gelijktijdig gebruik dient de patiënt te worden gemonitord op symptomen van serotoninesyndroom.

Pediatrische patiënten

Als Rapifen wordt toegediend aan neonaten en zeer jonge kinderen kan er een hoger risico op respiratoire complicaties zijn dan bij gebruik bij oudere kinderen en volwassenen. Daarom dienen jonge pediatrie patiënten gemonitord te worden onmiddellijk nadat de toediening van Rapifen is begonnen. Voor kinderen van alle leeftijden dient ondersteunende beademingsapparatuur beschikbaar te zijn; zelfs voor korte procedures bij spontaan ademende kinderen.

Als Rapifen wordt gebruikt bij neonaten en jonge zuigelingen, dient gelijktijdig gebruik van een spierrelaxans te worden overwogen, vanwege het risico van spierrigiditeit. Alle kinderen dienen gedurende een voldoende lange periode na beëindiging van de behandeling met Rapifen

gemonitord te worden, om er zeker van te zijn dat de spontane ademhaling weer op gang is gekomen.

Als gevolg van de variabele farmacokinetiek bij neonaten kan een lagere dosis Rapifen nodig zijn. Neonaten dienen nauwlettend te worden gemonitord en de dosis van Rapifen dient getitreerd te worden op geleide van de respons (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het effect van alfentanil beïnvloeden

CZS (centraal zenuwstelsel)-depressiva

Middelen zoals barbituraten, benzodiazepines of verwante middelen, neuroleptica, algemene anaesthetica of andere middelen die een niet-selectieve depressieve werking uitoefenen op het centrale zenuwstelsel (o.a. alcohol) kunnen ademhalingsdepressie, veroorzaakt door opioïden, versterken. Als patiënten dergelijke CZS-depressiva hebben gekregen, zal de benodigde dosis van Rapifen lager zijn dan gebruikelijk. Het gelijktijdig gebruik ervan met Rapifen met name bij patiënten die spontaan ademen, kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen (zie rubriek 4.4).

Effect van Rapifen op andere geneesmiddelen

Bij gelijktijdig gebruik van Rapifen met andere CZS-depressiva dient de dosering en duur van het gelijktijdig gebruik van beide middelen op elkaar aangepast te worden om het risico op een ademhalingsdepressie te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Dit is vooral belangrijk na een operatie, omdat een diepe analgesie gepaard gaat met een uitgesproken ademhalingsdepressie die kan aanhouden of opnieuw kan optreden tijdens de periode na de operatie. De toediening van een CZS-depressivum, zoals een benzodiazepine of verwante middelen, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen (zie rubriek 4.4).

In gezonde vrijwilligers namen de plasmaspiegels van propofol (3 mg/kg/uur) met gemiddeld 17% toe na toediening van Rapifen (target-concentratie 80 ng/ml). Naast een farmacokinetische is ook een farmacodynamische interactie te verwachten. Bij gelijktijdig gebruik van alfentanil en propofol kan een lagere dosis Rapifen vereist zijn.

- CYP3A4 (cytochroom P450 3A4)-remmers

Alfentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom P450 3A4-enzym. In-vitrogegevens suggereren dat krachtige cytochroom-P450 3A4-enzymremmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) de omzetting van alfentanil kunnen remmen. Beschikbare humane farmacokinetische gegevens wijzen er op, dat het metabolisme van alfentanil geremd wordt door fluconazol, voriconazol, erytromycine, diltiazem en cimetidine (bekende cytochroom P450 3A4-enzymremmers). Bijvoorbeeld, de AUC van alfentanil nam toe met een factor 6 en de klaring nam af met 85%, in gezonde vrijwilligers in steady-state behandeling met voriconazol 200 mg twee-dagelijks. Dit zou het risico op verlengde of vertraagde ademhalingsdepressie kunnen verhogen. Het gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen vereist dan ook speciale zorg en observatie van de patiënt; in het bijzonder kan het noodzakelijk zijn om de dosis Rapifen te verlagen.

MAO (monoamineoxidase)-remmers

Gelijktijdige toediening met irreversibele MAO-remmers kan leiden tot paroxismaal optredende CZS-stimulatie en hypertensie. De behandeling met irreversibele MAO-remmers moet daarom gestopt worden en wel minstens 2 weken voordat de behandeling met Rapifen gestart wordt (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van alfentanil met een serotonerg middel zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs) of MAO-remmers kan het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van Rapifen tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Bij dierproeven zijn tot dusver geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten. Gebruik van alfentanil tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Intraveneuze toediening tijdens de baring (met inbegrip van sectio caesarea) wordt ontraden, omdat Rapifen de placenta passeert en mogelijk spontane ademhaling van de pasgeboren zuigeling onderdrukt. Als Rapifen desalniettemin wordt toegediend, moet ondersteunende beademingsapparatuur onmiddellijk beschikbaar zijn als het nodig is voor de moeder en de zuigeling. Een opiaatantagonist voor het kind moet altijd beschikbaar zijn. De halfwaardetijd van de opiaatantagonist kan korter zijn dan de halfwaardetijd van alfentanil. Daarom kan herhaaldelijke toediening van de opiaatantagonist noodzakelijk zijn.

Borstvoeding

Alfentanilhydrochloride wordt mogelijk uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt daarom afgeraden binnen 24 uur na de toediening van Rapifen borstvoeding te geven of de in die periode afgekolfde moedermelk te gebruiken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van alfentanil op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Rapifen heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het wordt aanbevolen dat patiënten niet deelnemen aan het verkeer of machines bedienen gedurende minstens 24 uur na toediening van Rapifen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Rapifen is in klinisch onderzoek beoordeeld bij 1157 personen in 18 klinische studies. Rapifen werd toegediend als middel voor inleiding van de anesthesie of als een analgetisch/anesthetisch adjuvans voor regionale en algehele anesthesie bij korte, halflange en lange operaties. De gegevens over de veiligheid werden verkregen van deze personen, die minstens één dosis Rapifen kregen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek en post-marketing en zijn gerangschikt naar frequentie en systeem/orgaanklasse.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen		bradycardie, tachycardie	aritmie, verlaagd hartritme		hartstilstand
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid	bewegingsstoornissen, myoclonische bewegingen, duizeligheid, sedatie, dyskinesie	hoofdpijn, niet reageren op stimuli		bewustzijnsverlies (postoperatief), convulsies
Oogaandoeningen		zichtstoornissen	wazig/dubbel zien		miosis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		apneu, ademhalingsdepressie (waaronder met fataal gevolg), hik	bronchospasme, hypercapnie, laryngospasme, neusbloeding, hoesten, (terugkeren van) ademhalingsdepressie	ademhalingsstilstand	
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, braken				
Huid- en onderhuidaandoeningen			allergische dermatitis, hyperhydrosis, pruritus		erytheem, huiduitslag
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen		spierrigiditeit (ook thoraxrigiditeit)			
Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		pijn door de procedure	postoperatieve verwardheid, postoperatieve agitatie, luchtwegcomplicatie van de anesthesie, neurologische complicatie van de anesthesie, complicatie van de procedure, complicatie van de endotracheale intubatie		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, hypertensie, verlaagde bloeddruk, verhoogde bloeddruk	vaatpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn op de injectieplaats	vermoeidheid, rillen	pijn		pyrexie

Immuunsysteem-aandoeningen			allergische reacties (waaronder anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, bronchospasme en urticaria)		
Psychische stoornissen		agitatie, euforie	desoriëntatie, huilen		

Pediatrische patiënten

Verwacht wordt dat de frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen hetzelfde zijn als bij volwassenen, met uitzondering van het volgende:

Milde tot matige spierrigiditeit is frequent bij neonaten gezien, hoewel het aantal neonaten in klinische studies klein was. Minder vaak kunnen ernstige rigiditeit en stuipen voorkomen en deze kunnen gepaard gaan met tijdelijk verstoorde ademhaling, in het bijzonder bij hoge doses van Rapifen 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 de 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

Verschijnselen en symptomen

Overdosering uit zich in een verlenging van de farmacologische werking van Rapifen. Het klinische beeld wordt voornamelijk gekarakteriseerd door ademhalingsdepressie, variërend van hypoventilatie tot apnoe. Verder kunnen optreden: hypotensie, bradycardie en spierrigiditeit.

Behandeling

In geval van hypoventilatie of apnoe moet zuurstof worden toegediend en zo nodig beademing worden toegepast. Een specifieke opiaatantagonist zoals naloxon dient voorhanden te zijn om de ademhalingsdepressie onder controle te krijgen. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit. Rekening dient te worden gehouden met de kortere werkingsduur van de opiaatantagonist in vergelijking met alfentanil.

Als ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierrigiditeit, kan het nodig zijn om intraveneus een spierrelaxans toe te dienen. Dit vergemakkelijkt de beademing.

De patiënt dient nauwkeurig te worden geobserveerd; de lichaamstemperatuur dient op peil te worden gehouden. Ook moet voldoende vocht worden toegediend. Als de hypotensie ernstig is of blijft aanhouden, is de mogelijkheid van het optreden van hypovolemie niet uitgesloten. Deze kan voorkomen worden door parenterale vochttoediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica. ATC Code: N01AH02.

Alfentanil is een synthetisch, snel en kort werkzaam opioïde analgeticum, chemisch verwant aan fentanyl.

Bij hoge doses (>120 microgram/kg lichaamsgewicht) induceert alfentanil slaap en kan het worden gebruikt voor de inductie van de anesthesie.

De analgetische kracht van alfentanil is 4 maal kleiner dan van fentanyl.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie met Rapifen zet de werking bijna onmiddellijk in. Maximale analgesie bij therapeutische dosering begint na 1 minuut in vergelijking met 30 minuten na morfine. De lage ionisatiegraad (11% bij pH 7,4), draagt sterk bij tot een snelle distributie.

Het totale distributievolume varieert van 0,4-1,0 l/kg. Dit wijst op een beperkte distributie naar de weefsels. Het kleine distributievolume is eveneens gerelateerd aan beperkte vetoplosbaarheid en sterke plasmaproteïnebinding (92%).

Biotransformatie

Alfentanil wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd, voornamelijk in de lever.

Slechts 1% van de werkzame stof wordt onveranderd in de urine teruggevonden.

De metabolieten zijn niet actief en 70-80% ervan wordt via de urine uitgescheiden.

Eliminatie

Eliminatie gebeurt zeer snel: de opeenvolgende distributiehelfwaardetijden zijn 1 en 14 minuten en de terminale eliminatiehelfwaardetijd is 90 min (83-223 min). De plasmaklaring in personen onder 40 jaar is gemiddeld 356 ml/min and daalt met ongeveer 8% per decennium boven de leeftijd van 40 jaar. Slechts 1% van het onveranderde alfentanil wordt in de urine aangetroffen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De gegevens bij kinderen zijn beperkt. De waarden voor de farmacokinetische parameters staan weergegeven in de onderstaande tabel.

Farmacokinetische parameters van alfentanil bij pediatrische patiënten			
	t_{1/2β} (uur)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Preterm geboren neonaten (0-27 dagen) Zwangerschapsduur 25-40 weken; n=68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
A terme geboren neonaten (0-27 dagen) Zwangerschapsduur 35-41 weken; n=18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Zuigelingen en peuters 28 dagen-23 maanden; n=34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Kinderen 2-11 jaar; n=32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescenten 12-14 jaar; n=3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

N.B. Gegevens voor neonaten, zuigelingen en peuters en kinderen worden gegeven als range van gemiddelde waarden.

CL = klaring, Vd_{ss} = verdelingsvolume bij steady state, t_{1/2β} = halfwaardetijd in de eliminatiefase.

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

De farmacokinetische informatie over het gebruik van alfentanil bij kinderen is beperkt. Alfentanil wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. De activiteit van CYP3A4 is bij neonaten laag en stijgt na de geboorte, om op een leeftijd van 1 maand 30 tot 40% van het niveau bij volwassenen te bereiken. De activiteit van CYP3A4 stijgt verder naar 45% bij 6 maanden en 80% bij 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Na toediening van een eenmalige dosis van alfentanil 50 mcg/kg was de terminale halfwaardetijd bij patiënten met cirrose (N=11) significant langer ten opzichte van 10 controlepersonen met een normale leverfunctie (218,7 versus 89,9 minuten). Het verdelingsvolume was gelijk in beide groepen. De vrije fractie van alfentanil was hoger bij cirrosepatiënten (18,5% versus 11,5% bij controlepersonen). Deze toename van de vrije fractie, in combinatie met een verminderde klaringcapaciteit van 3,06 ml/min/kg bij controles tot 1,60 ml/min/kg bij cirrosepatiënten, zal leiden tot een langer durend en meer uitgesproken effect (zie rubriek 4.4.).

Nierinsufficiëntie

Farmacokinetiek van alfentanil werd bestudeerd in 9 nierpatiënten met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min. Het verdelingsvolume en de klaring van de vrije fractie zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie en gezonde controles vergelijkbaar. De vrije fractie van alfentanil was bij patiënten met nierinsufficiëntie toegenomen tot 12,4-19%, tegenover 10,3-11% bij controles. Een hogere fractie kan leiden tot een versterking van het klinische effect van alfentanil (zie rubriek 4.4.).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rapifen mag niet met andere producten worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 glazen ampullen à 2 ml met een hoeveelheid alfentanilhydrochloride die overeenkomt met 0,5 mg alfentanil per ml.

Doos met 5 glazen ampullen à 10 ml met een hoeveelheid alfentanilhydrochloride die overeenkomt met 0,5 mg alfentanil per ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

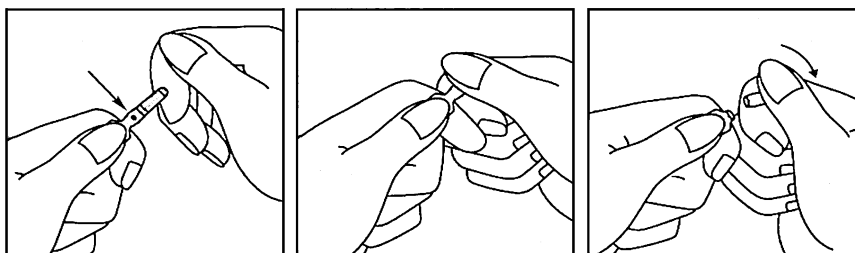
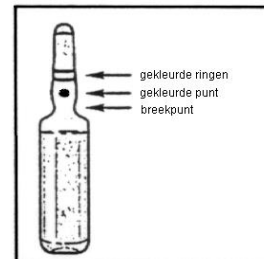
Rapifen mag niet met andere producten worden gemengd.

OPC-ampullen

Draag handschoenen bij het openen van de ampul.

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Mocht de inhoud per ongeluk op de huid terechtkomen, dan dient het betreffende gebied te worden gespoeld met water. Gebruik geen zeep, alcohol of ander schoonmaakmiddel dat de huid chemisch of fysisch kan beschadigen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32,
2252TR,
Voorschoten,
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09860.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 1983

Datum van laatste verlenging: 9 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 april 2019