

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing bevat:

Alfentanilhydrochloridehydraat 543,8 microgram, overeenkomend met 500 microgram alfentanil.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

Dit geneesmiddel bevat:

- 7,1 mg (of 0,31 mmol) natrium per 2 ml ampul, dat is in nagenoeg 'natrium-vrij'.
- 35,4 mg ((of 1,54 mmol) natrium per 10 ml ampul, dat komt overeen met 2% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (Eng: WHO) aanbevolen maximaal toelaatbare dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.
- 177 mg ((of 7,70 mmol) natrium per 50 ml injectieflacon, dat komt overeen met 9% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (Eng: WHO) aanbevolen maximaal toelaatbare dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing (pH 4,0 – 6,0).

Osmolaliteit: 270 – 310 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Alfentanil-hameln is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:

- Als een analgetisch supplement voor de inductie van anesthesie.
- Als toevoeging bij het onderhouden van algemene anesthesie.

Door zijn snelle en kortdurende werking wordt alfentanil gebruikt als een opioïd analgeticum voor kortdurende en poliklinische ingrepen, maar ook als analgetisch supplement bij middellange en langdurige ingrepen omdat perioden van verhoogde pijnintensiteit kunnen worden aangepakt met kleine bijkomende doses alfentanil of door aanpassing van de infusiesnelheid.

Alfentanil-hameln is geïndiceerd voor gebruik bij neonaten, zuigelingen en kinderen:

- Als een opiaat in combinatie met een hypnoticum om anesthesie te induceren.
- Als een narcotisch analgeticum in combinatie met algemene anesthesie, voor zowel kortdurende als langdurige chirurgische ingrepen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Alfentanil-hameln moet worden geïndividualiseerd op basis van leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke toestand, onderliggende pathologische aandoening, gebruik van andere geneesmiddelen, type ingreep en anesthesie.

Om bradycardie te voorkomen, is het raadzaam om een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen vlak voor inductie.

### Dosering

#### *Volwassenen*

##### *Gebruik als een inductiemiddel*

Een intraveneuze bolusdosering van 120 microgram/kg (17 ml/70 kg) van alfentanil leidt tot hypnose en analgesie bij de patiënt, terwijl een goede cardiovasculaire stabiliteit gehandhaafd blijft, bij patiënten met voldoende spierrelaxatie.

##### *Voor kortdurende en poliklinische ingrepen*

Kleine doses van alfentanil zijn geschikt voor kleine, kortdurende maar pijnlijke chirurgische ingrepen en voor ambulante patiënten, op voorwaarde dat er goede bewakingsapparatuur beschikbaar is.

Bij ingrepen van minder dan 10 minuten volstaat een intraveneuze bolusinjectie van 7 tot 15 microgram/kg (1 tot 2 ml/70 kg). Als de operatie langer dan 10 minuten duurt, kunnen zo nodig iedere 10 tot 15 minuten bijkomende doses van 7 tot 15 microgram/kg (1 tot 2 ml/70 kg) worden toegediend.

In de meeste gevallen kan spontane ademhaling worden gehandhaafd met een dosis van 7 microgram/kg (1 ml/70 kg) of minder, langzaam geïnjecteerd. De gesuggereerde verhogingen met deze techniek zijn 3,5 microgram/kg (0,5 ml/70 kg).

Wanneer postoperatieve misselijkheid optreedt, is dit van relatief korte duur en kan het gemakkelijk worden behandeld met conventionele maatregelen.

##### *Voor ingrepen van gemiddelde duur*

De intraveneuze bolusdosering dient als volgt te worden aangepast aan de verwachte duur van de ingreep:

<b>duur van de ingreep (minuten)</b>	<b>alfentanil i.v. bolusdosering</b>	
	<b>microgram/kg</b>	<b>ml/70 kg</b>
10 tot 30	20 tot 40	3 tot 6
30 tot 60	40 tot 80	6 tot 12
> 60	80 tot 150	12 tot 20

Als de operatie langer duurt of traumatischer is, kan de analgesie worden onderhouden met:

- bijkomende doses van 15 microgram/kg (2 ml/70 kg) van alfentanil indien nodig. Om postoperatieve ademhalingsdepressie te voorkomen, mag geen alfentanil worden gegeven tijdens de laatste 10 minuten voor het einde van de operatie, of;
- een infuus van alfentanil met een snelheid van 1 microgram/kg/minuut (0,14 ml/70 kg/minuut) tot 5 à 10 minuten voor het einde van de operatie.

Perioden van verhoogde pijnstimuli kunnen gemakkelijk worden overbrugd door kleine doses alfentanil of door een tijdelijke verhoging van de infusiesnelheid. Bij het gebruik van alfentanil zonder stikstofoxide/zuurstof of andere inhalatie-anaesthetica dient de onderhoudsdosering van alfentanil te worden verhoogd.

*Voor langdurige ingrepen (> 2 uur)*

Alfentanil kan als analgetisch onderdeel van de anaesthesie worden gebruikt bij operatieve ingrepen van lange duur, met name wanneer snelle extubatie aangewezen is. De optimale analgesie en stabiliteit worden gehandhaafd door een individueel aangepaste intraveneuze startdosis en door aanpassing van de infusiesnelheid aan de ernst van de operatieve stimuli en de reacties van de patiënt.

#### Pediatrische patiënten

Apparatuur voor geassisteerde beademing moet beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, zelfs voor kortdurende ingrepen bij spontaan ademende kinderen.

De gegevens bij kinderen, vooral in de leeftijdsgroep van 1 maand tot 1 jaar, zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

Neonaten (0 t/m 27 dagen): De farmacokinetiek is erg variabel bij pasgeborenen, vooral bij prematuren. De klaring en eiwitbinding zijn lager en een lagere dosis alfentanil kan noodzakelijk zijn. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden opgevolgd 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 verhoogd zijn bij kinderen en het kan nodig zijn om de infusiesnelheid te verhogen.

Jongeren: De farmacokinetiek van alfentanil bij jongeren 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 van 10 tot 20 microgram/kg alfentanil 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 bolusdoseringen van 5 tot 10 microgram/kg alfentanil worden toegediend.

Om de analgesie in stand te houden bij kinderen tijdens een operatie kan Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5–2 microgram/kg/min. De dosis moet omhoog of omlaag worden getitreerd overeenkomstig de behoeften van de individuele patiënt. In combinatie met een intraveneus anaestheticum is de aanbevolen dosis ongeveer 1 microgram/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.

#### **Oudere en verzwakte patiënten**

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

#### Wijze van toediening

Alfentanil-hameln wordt intraveneus toegediend als bolusinjecties (kortdurende ingrepen) of bolus aangevuld met verhogingen of via een infuus (lange pijnlijke chirurgische ingrepen), en mag alleen worden toegediend door personen die zijn opgeleid in het toedienen van algemene anaesthetica en het behandelen van de ademhalingseffecten van krachtige opiaten.

Alfentanil-hameln kan worden gemengd met 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing, glucose 5% + natriumchloride 0,9% oplossing of Ringer-lactaatoplossing.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere opiaten.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle krachtige opiaten:

Ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden opgeheven door specifieke opioïde antagonist, zoals naloxon. Aanvullende dosis van naloxon kunnen echter nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan aanhouden dan de werkingsduur van de opioïdantagonist. Diepe analgesie gaat gepaard met duidelijke ademhalingsdepressie en bewustzijnsverlies, dat kan persisteren of heroptreden in de postoperatieve periode. Daarom moeten patiënten nauwlettend worden bewaakt. Reanimatieapparatuur en opioïdantagonisten moet men steeds bij de hand hebben. Het toepassen van hyperventilatie tijdens de anesthesie kan bij de patiënt de respons op CO<sub>2</sub> beïnvloeden, met gevolgen voor de postoperatieve ademhaling.

Eventuele spierrigiditeit, die ook de thoracale spieren kan omvatten, kan optreden maar kan worden vermeden door de volgende maatregelen: trage i.v. injectie (gewoonlijk voldoende voor lagere doses), premedicatie met benzodiazepines en het gebruik van spierrelaxantia.

Niet-epileptische (myo)clonieën kunnen zich voordoen.

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

Opiaten kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij hypovolemische patiënten. Aangepaste maatregelen zijn vereist om de bloeddruk stabiel te houden.

Het gebruik van snelle bolusinjecties met opiaten moet worden vermeden bij patiënten met verstoorde intracerebrale compliantie; bij die patiënten kan een voorbijgaande daling van de gemiddelde arteriële druk soms samengaan met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.

#### *Risico's van gelijktijdig gebruik van kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen*

Gelijktijdig gebruik van Alfentanil-hameln en kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood tot gevolg hebben. Daarom dient het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende middelen, alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer is besloten om Alfentanil-hameln gelijktijdig met kalmerende middelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten (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. Voor alle patiënten geldt dat langdurig gebruik van dit product kan leiden tot geneesmiddelafhankelijkheid (verslaving), zelfs bij therapeutische doses.

Herhaald gebruik van opioïden kan leiden tot een opioïdengebruiksstoornis (OUD). 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).

De dosis moet worden verlaagd bij oudere en verzwakte patiënten.

Opiaten moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met een van de volgende aandoeningen: niet-gecontroleerde hypothyreoïdie, longlijden, verminderde respiratoire reserve, alcoholisme, nier- of leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten is langdurige postoperatieve bewaking ook noodzakelijk.

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

#### *Opioïde geïnduceerde hyperalgesie*

Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale reactie op een opioïde, vooral bij hoge doses of bij chronisch gebruik, waarbij de pijnperceptie toeneemt ondanks een stabiele of verhoogde blootstelling aan opioïden. OIH verschilt t.o.v. tolerantie, waarbij hogere opioïde doses nodig zijn om hetzelfde analgetische effect te bereiken of om terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich manifesteren als verhoogde pijnniveaus, meer algemene pijn (d.w.z. minder plaatselijk) of pijn door gewone (d.w.z. niet-pijnlijke) stimuli (allodynie) zonder aantoonbare ziekteprogressie. Bij vermoeden van OIH moet de dosis opioïden indien mogelijk worden verlaagd of afgebouwd.

#### Pediatrische patiënten

Er kan een hoger risico op respiratoire complicaties bestaan als alfentanil wordt toegediend aan pasgeborenen en zeer jonge kinderen dan wanneer het wordt gebruikt bij oudere kinderen en volwassenen. Daarom moeten jonge pediatrie patiënten onmiddellijk na de start van de toediening van alfentanil worden bewaakt. 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 pasgeborenen en jonge kinderen, moet het gelijktijdig gebruik van een spierrelaxans worden overwogen vanwege het risico op spierrigiditeit. Alle kinderen moeten voldoende lang worden bewaakt 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 pasgeborenen kan een lagere dosis alfentanil noodzakelijk zijn. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden opgevolgd en de dosis alfentanil moet worden getitreerd in overeenstemming met de respons (zie rubriek 4.2.).

#### Dit geneesmiddel bevat natrium

Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Geneesmiddelen die het effect van alfentanil wijzigen

##### **Kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen**

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood door een extra remmend effect op het CZS. De dosering en duur van het gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4.).

*Andere depressiva voor het centrale zenuwstelsel (CZS)*

Geneesmiddelen zoals barbituraten, neuroleptica, algemene anesthetica en andere, niet-selectieve centrale depressiva (bv. alcohol), kunnen de ademhalingsdepressieve activiteit van opiaten versterken.

Wanneer patiënten deze geneesmiddelen hebben gekregen, zal de vereiste dosering van alfentanil lager dan gewoonlijk zijn. Gelijktijdig gebruik van alfentanil met CZS-depressiva in spontaan ademende patiënten kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en dood verhogen (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

#### *Effect van alfentanil op andere geneesmiddelen*

Na toediening van alfentanil dient de dosis van andere CZS-depressiva te worden verlaagd. Dit is vooral belangrijk na een operatie omdat langdurige analgesie gepaard gaat met een aanzienlijke ademhalingsdepressie, die in de postoperatieve periode kan voortduren of weer opnieuw kan optreden. Toediening van een CZS-depressivum, bijv. benzodiazepine, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen (zie boven).

#### *Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) remmers*

Alfentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom P450 3A4-enzym. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat sterke remmers van het cytochroom P450 3A4-enzym (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir) het metabolisme van alfentanil kunnen remmen. Beschikbare 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. Gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen en alfentanil vereist een nauwgezette opvolging en observatie van de patiënt. Het kan met name nodig zijn om de dosis alfentanil te verlagen.

#### *Monoamineoxidaseremmers (MAO's)*

Meestal wordt aangeraden om twee weken voor een chirurgische ingreep of een verdoving te stoppen met MAO-remmers.

#### *Serotonerge geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening van alfentanil met een serotonerg middel zoals selectieve serotineheropnameremmers (SSRI's), serotinenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's), of monoamineoxidaseremmers (MAO's), kan het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, verhogen.

#### Invloed van alfentanil op het metabolisme van andere geneesmiddelen

In combinatie met alfentanil zijn de plasmaconcentraties van propofol 17% hoger dan in afwezigheid van alfentanil. Bij gelijktijdig gebruik van alfentanil en propofol kan een lagere dosis alfentanil vereist zijn.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke schadelijke effecten bij de mens te beoordelen. Bij dierproeven zijn geen teratogene of acute embryotoxische effecten waargenomen. Het gebruik van alfentanil tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen en de mogelijke risico's en voordelen moeten worden afgewogen alvorens dit geneesmiddel aan zwangere patiënten toe te dienen.

Langdurig gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap brengt het risico van neonataal abstinentiesyndroom met zich mee, dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld.

Intraveneuze toediening tijdens de bevalling (met inbegrip van een keizersnede) wordt niet aanbevolen omdat alfentanil de placenta passeert en omdat het ademhalingscentrum van de foetus bijzonder gevoelig is voor opiaten. Als alfentanil desondanks toch wordt toegediend, moet beademingsapparatuur onmiddellijk voorhanden zijn om zo nodig te gebruiken. Er moet altijd een opiaatantagonist voor het kind voorhanden zijn. De halfwaardetijd van de opiaatantagonist kan korter zijn dan de halfwaardetijd van alfentanil en daarom moet herhaalde toediening van de opiaatantagonist worden overwogen.

#### Borstvoeding

Alfentanil wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt dus afgeraden in de 24 uren die volgen op de toediening van alfentanil.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte humane gegevens beschikbaar over de effecten van alfentanil op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Dierproeven wijzen niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Alfentanil-hameln heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Wanneer vroegtijdig ontslag wordt overwogen, moeten patiënten worden geadviseerd om minstens 24 uur na de toediening niet te rijden of machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van alfentanil werd geëvalueerd bij 1157 patiënten in 18 klinische studies. Alfentanil werd toegediend als een middel voor het induceren van een anesthesie of als analgesie/anesthesie adjuvantia in combinatie met een lokale en algemene anesthesie voor kortdurende, middellange en langdurige chirurgische procedures. Deze deelnemers kregen ten minste één dosis alfentanil waarvoor veiligheidsgegevens werden gerapporteerd.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie van bijwerkingen  $\geq 5\%$ ) gerapporteerd uit deze klinische studies waren: misselijkheid (17%), braken (14%), apneu (8,6%), bradycardie (5,4%) en bewegingsstoornissen (7,9%).

Bijwerkingen uit klinische studies of post-marketing ervaring bij gebruik van alfentanil worden per frequentie gerangschikt als volgt: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zeer zelden: Overgevoeligheid (met inbegrip van anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, en urticaria).

#### **Psychische stoornissen**

Vaak: euforische stemming.

Zelden: agitatie, huilen.

Zeer zelden: desoriëntatie.

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: bewegingsstoornissen, duizeligheid, sedatie, dyskinesie.

Soms: hoofdpijn, somnolentie, afwezigheid van reactie op stimuli.

Zeer zelden: bewustzijnsverlies (tijdens postoperatieve periode), convulsies, myoclonus.

#### **Oogaandoeningen**

Vaak: gezichtsstoornissen.

Zeer zelden: miosis.

### **Hartaandoeningen**

Vaak: bradycardie, tachycardie.

Zelden: hartritmestoornissen, daling van de hartfrequentie.

Zeer zelden: hartstilstand.

### **Bloedvataandoeningen**

Vaak: hypotensie, hypertensie.

Zelden: veneuze pijn.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak: apneu.

Soms: hikken, hypercapnie, larynxspasme, ademhalingsdepressie (met inbegrip van gevallen met fatale afloop).

Zelden: bronchospasme, epistaxis.

Zeer zelden: ademhalingsstilstand, hoest.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid, braken.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Soms: allergische dermatitis, hyperhidrosis.

Zelden: pruritus.

Zeer zelden: erytheem, huiduitslag.

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Vaak: spierrigiditeit.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: vermoeidheid, rillingen, pijn op de injectieplaats.

Soms: pijn.

Zeer zelden: koorts.

### **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

Vaak: pijn van de ingreep.

Soms: postoperatieve verwardheid, postoperatieve agitatie, complicaties van de luchtwegen door de anesthesie.

Zelden: neurologische complicaties van de anesthesie, complicaties van de procedure, complicaties van de endotracheale intubatie.

### Pediatrische patiënten

Er wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen gelijk zijn aan die bij volwassenen, met uitzondering van:

Lichte tot matige spierrigiditeit is vaak waargenomen bij pasgeborenen, hoewel het aantal pasgeborenen in klinische onderzoeken klein was. Ernstige rigiditeit en stuiprekkingen kunnen minder vaak voorkomen en kunnen gepaard gaan met een tijdelijk verstoorde ademhaling, vooral bij hoge doses alfentanil of bij een 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](http://www.lareb.nl)



## 4.9 Overdosering

### *Tekenen en symptomen*

De manifestaties van een overdosering met alfentanil zijn een uitbreiding van de farmacologische werking. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid zal het klinisch beeld in de eerste plaats worden bepaald door de ademhalingsdepressie, variërend van bradypneu tot apneu.

### *Behandeling*

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en moet de ademhaling worden ondersteund of gecontroleerd, zoals aangewezen. De toediening van een specifieke opioïdantagonist, zoals naloxon, is eventueel noodzakelijk om de ademhalingsdepressie onder controle te houden. Dit sluit het gebruik van meer onmiddellijke tegenmaatregelen niet uit. De ademhalingsdepressie kan langer duren dan de werking van de antagonist, daarom kunnen extra doses van deze laatste nodig zijn.

Als de ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierstijfheid, kan een intraveneuze spierrelaxans nodig zijn om de geassisteerde of gecontroleerde ademhaling te vergemakkelijken.

De patiënt moet nauwlettend worden gevolgd. De lichaamstemperatuur moet behouden blijven en de vochttoevoer moet toereikend zijn. Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hypovolemie, en indien aanwezig, moet aanvullend parenterale vochttoediening worden verstrekt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica ATC-code: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanil is een zeer snel en kortwerkend, synthetisch opioïd analgeticum met  $\mu$ -agonistische farmacologische werking die structureel verbonden is met fentanyl. Na intraveneuze toediening van alfentanil volgt bijna onmiddellijk activiteit. Het begin van de werking is maar één vierde van dat van een equi-analgetische dosis fentanyl. De maximale werking van de analgetische en respiratoire depressie treedt op binnen de 1 à 2 minuten (30 minuten met morfine).

De werkingsduur van alfentanil is 3 maal korter dan die van een equi-analgetische dosis fentanyl en is afhankelijk van de dosis. Voor een analgesie die langer dan 60 minuten duurt, is een infusie te verkiezen. De ademhalingsdepressieve effecten en alveolaire ventilatie zijn ook van kortere duur dan die van fentanyl; meestal is de duur van de analgesie langer dan die van de ademhalingsdepressie. De duur en de graad van ademhalingsdepressie zijn dosisafhankelijk.

Hoge doses ( $>120 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) van alfentanil induceren slaap en kunnen worden gebruikt voor de inductie van anesthesie. De inductie verloopt zacht, pijnloos en zonder cardiovasculaire en hormonale stressreacties op de intubatie.

Net zoals andere opioïde analgetica kan alfentanil, afhankelijk van de dosis en toedieningssnelheid, spierstijfheid, euforie, miosis en bradycardie veroorzaken.

Bij doses tot 200 microgram/kg kon alfentanil geen significant verhoogde histaminewaarden of klinisch bewijs van histaminevrijgave aantonen.

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

Alle activiteit van alfentanil kan onmiddellijk en volledig worden omgekeerd door een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfentanil is een synthetisch opiaat met  $\mu$ -agonistische farmacologische effecten.

### Distributie

De sequentiële distributiehelfwaardetijden van alfentanil zijn 0,4-2,2 min en 8-32 min. De lage ionisatiegraad (11% bij een pH = 7,4) draagt bij aan een snelle maar beperkte weefsel distributie. De vermelde distributievolumes zijn 1,27-4,81 l (distributievolume in het centrale compartiment) en 12,1-98,2 l (distributievolume bij steady-state). De plasma-eiwitbinding van alfentanil bedraagt ongeveer 92%.

### Biotransformatie

Alfentanil wordt gemetaboliseerd in de lever. Slechts 1% onveranderd alfentanil wordt in de urine aangetroffen. De metabolieten zijn inactief en worden voor 70 tot 80 % via de urine uitgescheiden.

### Eliminatie

Alfentanil wordt na intraveneuze toediening snel uitgescheiden. Terminale eliminatiehelfwaardetijden van 83-223 min. werden gemeld. De plasmaklaring bij jonge patiënten bedraagt gemiddeld 356 ml/min. en neemt af met de leeftijd. Slechts 1% onveranderd alfentanil wordt in de urine aangetroffen. Na het bereiken van een "steady state"-waarde na de infusie blijft de eliminatiehelfwaardetijd onveranderd. Na stopzetting van de toediening is de patiënt snel wakker en vrij van opioïde nawerkingen.

## **Speciale populaties**

### *Pediatrische patiënten*

De gegevens bij kinderen zijn beperkt. De waarden voor de farmacokinetische parameters zijn opgenomen in de tabel hieronder.

<b>Farmacokinetische parameters van alfentanil bij pediatrische proefpersonen</b>			
	<b>t<sub>1/2β</sub> (uur)</b>	<b>CL (ml/kg/min)</b>	<b>V<sub>dss</sub> (l/kg)</b>
Premature pasgeborenen (0 t/m 27 dagen) Zwangerschapduur 25-40 weken; n= 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
À terme pasgeborenen (0 t/m 27 dagen) Zwangerschapduur: 35-41 weken; n= 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Baby's 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
Jongeren 12-14 jaar; n= 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Nota: de gegevens voor pasgeborenen, baby's en kinderen worden vermeld als een bereik van gemiddelde waarden.  
CL = klaring, V<sub>dss</sub> = distributievolume bij steady state, t<sub>1/2β</sub> = helfwaardetijd in de eliminatiefase.

De binding aan plasma-eiwitten is 75% bij pasgeborenen en stijgt tot 85% bij kinderen. De farmacokinetische informatie over het gebruik van alfentanil bij kinderen is beperkt. Alfentanil wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. De activiteit van CYP3A4 is laag bij pasgeborenen en stijgt na de geboorte tot 30 à 40% van het niveau bij volwassenen op de leeftijd van 1 maand.

### *Verminderde leverfunctie*

Na toediening van één enkele intraveneuze dosis van 50 µg/kg is de terminale helfwaardetijd bij cirrotische patiënten significant langer dan bij controlepatiënten. Het distributievolume blijft onveranderd. De vrije fractie van alfentanil stijgt bij patiënten met cirrose tot 18,5% vergeleken met 11,5% bij controlepatiënten. Deze toename van de vrije fractie samen met een daling van de klaring van 3,06 ml/min/kg bij controlepatiënten tot 1,60 ml/min/kg bij cirrotische patiënten zal tot een langduriger en uitgesproken effect leiden (zie rubriek 4.4.).

### *Verminderde nierfunctie*

Het distributievolume en de klaring van de vrije fractie zijn vergelijkbaar bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij gezonde controlepatiënten. De vrije fractie van alfentanil is bij patiënten met nierinsufficiëntie gestegen van 12,4 tot 19%, vergeleken met 10,3 tot 11% bij controlepatiënten. Dit kan oorzaak zijn van een toename van het klinische effect van alfentanil (zie rubriek 4.4.).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Alfentanil toonde geen mutageniciteit bij *in vitro* (Ames-test) en *in vivo* (micronuclei en dominant dodelijk gen) tests. Reproductieve toxiciteitsstudies bij ratten en konijnen toonden geen teratogeniciteit. Embryocidale effecten zijn waargenomen in associatie met maternale toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride, zoutzuur (voor pH-aanpassing) en water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Houdbaarheid voor eerste opening

3 jaar.

#### Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de verdunningen (zie rubriek 6.6) is bij 25 °C gedurende 48 uur aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de verdunningen echter direct worden gebruikt.

Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

#### Houdbaarheid voor eerste opening

Het product moet onmiddellijk worden gebruikt na opening van de container.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale voorzorgen voor bewaring.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze glazen ampullen van 2 ml en 10 ml (type I)

Kleurloze glazen injectieflacons van 50 ml (type I) met broombutyl-rubberen stop en aluminium kapje

Verpakkingsgrootten:

Originele verpakking met 5/10 ampullen van elk 2 ml.

Originele verpakking met 5/10 ampullen van elk 10 ml.

Originele verpakking met 1/5/10 injectieflacons van elk 50 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Alfentanil-hameln kan worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing, glucose 5% + natriumchloride 0,9% oplossing of Ringer-lactaatoplossing, tot een concentratie van 25-80 µg/ml. Dergelijke verdunningen zijn compatibel met plastic zakken en het geven van sets.

Alle ongebruikte oplossing van geopende ampullen of injectieflacons moet worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Duitsland

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

RVG 117144

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2016.

Datum van laatste verlenging: 25 maart 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.6: 18 november 2022