

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Alfentanil

1 ml enthält 0,5438 mg Alfentanilhydrochlorid-Hydrat entsprechend 0,5 mg Alfentanil-Base.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,5 mg Natrium pro 1 ml Injektionslösung
Dieses Arzneimittel enthält:

- 7,1 mg (0,31 mmol) Natrium pro 2 ml Ampulle/Durchstechflasche, d. h. diese ist nahezu „natriumfrei“.
- 35,4 mg (1,54 mmol) Natrium pro 10 ml Ampulle/Durchstechflasche, 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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Alfentanil ist bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen indiziert als:

- Opioid-Analgetikum gemeinsam mit einem Hypnotikum zur Einleitung einer Anästhesie
- Opioid-Analgetikum im Rahmen einer Allgemeinanästhesie, sowohl für kurze als auch lang dauernde operative Eingriffe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis von alfentanil wird individuell entsprechend dem Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, bestehender Begleiterkrankungen und Medikation sowie der Art des Eingriffs und des Anästhesieverfahrens bestimmt.

Zur Vorbeugung einer Bradykardie kann eine geringe Dosis eines Anticholinergikums unmittelbar vor der anästhetischen Induktion intravenös verabreicht werden. Alfentanil wird als Bolus-Dosis (für kurz dauernde Eingriffe), als fraktionierte Bolus-Dosis oder als Infusion (für lang dauernde schmerzhaft operative Eingriffe) verwendet.

Hinweise:

Die Atemdepression nach Alfentanil kann – vor allem nach Infusionsanwendung oder hohen Dosen – bis in die frühe postoperative Phase hineinreichen oder bei nachlassender Vigilanz wieder auftreten. Daher sind die Patienten adäquat zu überwachen. Das Vorhandensein einer kardiopulmonalen Überwachungsausstattung sowie die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung (inkl. Opioidantagonisten) muss sofort verfügbar sein.

Erwachsene

1. Bei Anwendung als anästhetisches Induktionsmittel:

Alfentanil ist sequenziell mit einer Standarddosis eines Hypnotikums, wie z. B. Propofol, zur Einleitung einer Anästhesie zu verabreichen. Die empfohlene Dosis bei gesunden Erwachsenen beträgt 10–40 Mikrogramm/kg Alfentanil-hameln als Bolusinjektion. Bei älteren Patienten oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand wird eine reduzierte initiale Dosis empfohlen.

2. Bei Eingriffen kürzer als 10 Minuten:

Eine intravenöse Bolus-Dosis von 7–15 Mikrogramm/kg Körpergewicht (1 bis 2,1 ml/70 kg) ist üblicherweise für Eingriffe, die weniger als 10 Minuten dauern, ausreichend. Wenn der Eingriff länger als 10 Minuten dauert, werden weitere Repetitionsdosen von 7–15 Mikrogramm/kg Körpergewicht (1 bis 2,1 ml/70 kg) alle 10 bis 15 Minuten oder nach Bedarf verabreicht.

Die Spontanatmung wird in den meisten Fällen bei langsamer Injektion von 7 Mikrogramm/kg (1 ml/70 kg) oder darunter aufrechterhalten; die empfohlenen Repetitionsdosen sind dann 3,5 Mikrogramm/kg (0,5 ml/70 kg).

3. Bei Eingriffen von 10–60 Minuten Dauer:

Die initiale intravenöse Bolus-Dosis wird der erwarteten Dauer des operativen Eingriffes wie folgt angepasst:

Dauer des Eingriffs (min)	Alfentanil i. v. Bolus-Dosis	
	Mikrogramm/kg	ml/70 kg
10–30	10–30	1,4–4,2
30–60	30–50	4,2–7,0

Falls die Operation länger dauert oder mit erhöhter Schmerzintensität zu rechnen ist, ist die Analgesie wie folgt aufrechtzuerhalten:

- entweder mit fraktionierter Bolus-Dosis von 10–15 Mikrogramm/kg Körpergewicht (1,4 bis 2,1 ml/70 kg) Alfentanil-hameln (um einer postoperativen Atemdepression vorzubeugen, soll die letzte Alfentanil-hameln-Dosis nicht innerhalb der letzten 10 Minuten der Operation verabreicht werden);
- oder mit einer Alfentanil-hameln-Infusion von 1 Mikrogramm/kg/min (0,14 ml/70 kg/min), bis 5–10 Minuten vor dem Operationsende.

Wenn die Anästhesie durch andere Wirkstoffe ergänzt wird, können geringere Dosen Alfentanil-hameln angewendet werden.

Falls Alfentanil-hameln ohne andere Inhalationsanästhetika angewendet wird, ist die Erhaltungsdosis zu erhöhen.

4. Bei Eingriffen länger als 60 Minuten:

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

Für Operationen am Erwachsenen von 2-stündiger oder längerer Dauer haben sich

z. B. folgende Verabreichungsschemata bewährt:

- a) langsame i. v. Bolusgabe von 10 mg Alfentanil-hameln („Loadingdosis“) und sofort anschließende Alfentanil-hameln-Infusion mit konstanter Infusionsrate von 0,15 mg/min bis jeweils ca. 5–10 Minuten vor Operationsende.
- b) Schnellinfusion von Alfentanil-hameln 1,5 mg/min über 10 Minuten („Loadingdosis“) und sofort anschließende Erhaltungsinfusion mit konstanter Infusionsrate von 0,15 mg/min bis jeweils ca. 5–10 Minuten vor Operationsende.

Diese beiden Methoden erlauben eine Intubation ohne nennenswerten Blutdruckanstieg, ermöglichen ein schnelles Erreichen von klinisch wirksamen und konstanten Plasmaspiegeln und nach Abstellen der Infusion ein schnelles Erwachen.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand**

Die Initialdosis ist bei älteren (> 65 Jahren) und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand entsprechend zu reduzieren. Die Wirkung der Initialdosis ist bei der Bemessung weiterer Dosen zu beachten.

Bei bestehender Nieren- und/oder insbesondere Leberinsuffizienz kann durch eine Veränderung der Pharmakokinetik eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Bei Patienten unter chronischer Therapie mit Opioiden oder anamnestisch bekanntem Opioidabusus kann von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

Kinder und Jugendliche**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 Alfentanil-Dosis benötigt wird. Neugeborene sollen eng überwacht und die Alfentanil-Dosis nach dem Ansprechen titriert werden.

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 (12 bis 17 Jahre):

Bei Jugendlichen entspricht die Pharmakokinetik von Alfentanil 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-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 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Alfentanil kann sowohl als Injektion des unverdünnten Arzneimittels als auch mittels Infusion des verdünnten Arzneimittels verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.2

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder ein anderes opioidhaltiges Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Alfentanil kann eine dosisabhängige Atemdepression hervorrufen, die durch spezifische Opioidantagonisten aufgehoben werden kann. Aufgrund der kurzen Wirkdauer der Antagonisten kann die Atemdepression jedoch erneut auftreten, so dass eine wiederholte Gabe des Antagonisten erforderlich werden kann. Eine tiefe Anästhesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression und Bewusstlosigkeit einher, die auch noch bis in die postoperative Phase anhalten bzw. in dieser Phase erneut auftreten kann. Daher ist es unabdingbar, die Patienten in der postoperativen Phase adäquat zu überwachen.

Es ist sicherzustellen, dass die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung (einschließlich Opioidantagonisten) sofort verfügbar ist.

Hyperventilation des Patienten während der Anästhesie kann die Ansprechbarkeit seines Atemzentrums auf CO₂ vermindern und auf diese Weise die postoperative Atmung beeinträchtigen.

Risiken, die sich aus der gleichzeitigen Anwendung zentral dämpfender Arzneimittel, insbesondere von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verwandten Mitteln, ergeben

Die gleichzeitige Anwendung von Alfentanil und zentral dämpfenden Arzneimitteln, besonders Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für tiefe Sedierung,

Atemdepression, Koma und Tod erhöhen. Falls die Entscheidung über die gleichzeitige Anwendung von Alfentanil-hameln mit zentral dämpfenden Arzneimitteln, besonders Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln getroffen wird, ist von beiden Arzneimitteln die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten Zeitraum der gleichzeitigen Anwendung zu verabreichen. Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und tiefer Sedierung zu beobachten. In dieser Hinsicht wird strengstens empfohlen, Patienten und das Pflegepersonal zu informieren, um diese Symptome zu erkennen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Entzugssyndrom

Bei Opioid Missbrauch und/oder Abhängigkeit in der Vorgeschichte kann abruptes Absetzen von Alfentanil-hameln oder eine signifikante Dosisreduktion zu akuten Entzugssymptomen führen.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

Wenn Frauen während der Schwangerschaft chronisch Opioide einnehmen, wie z.B. Alfentanil, besteht das Risiko, dass bei ihren Neugeborenen ein Neugeborenenentzugssyndrom auftritt. Neugeborene, die chronisch Opioiden ausgesetzt sind, können auch ein Neugeborenenentzugssyndrom aufweisen (siehe Abschnitt 4.6).

Muskelrigidität

Eine Muskelrigidität (Rigor) mit möglicher Beteiligung der Thoraxmuskulatur kann auftreten. Dies kann in der Regel durch folgende Maßnahmen vermieden werden:

- langsame i. v. Injektion (gewöhnlich aus reichend bei niedrigen Alfentanil-Dosen)
- Prämedikation mit Benzodiazepinen
- Verabreichung von Muskelrelaxanzien

Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Herz-Kreislauf-System

Es kann zu Bradykardie bis hin zum Herzstillstand kommen, wenn das vorher gegebenenfalls verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder Alfentanil mit einem nicht vagolytisch wirkenden Relaxans kombiniert wurde. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

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

Erhöhter intrakranialer Druck

Bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance (erhöhtem Hirndruck) sollten schnelle Bolusinjektionen vermieden werden, da der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks bei diesen Patienten gelegentlich mit einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks einhergeht.

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. Bei Verdacht auf OIH sollte die Opioiddosis nach Möglichkeit verringert oder ausgeschlichen werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die Alfentanil-Dosis reduziert werden. Bei Vorliegen folgender Erkrankungen sollten Opioide, inklusive Alfentanil, mit Vorsicht titriert werden: nicht kompensierte Hypothyreose, pulmonale Erkrankungen mit verminderter pulmonaler Vitalkapazität, Alkoholkrankheit, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion. Bei diesen Patienten ist eine verlängerte postoperative Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Population

Es ist mit einem höheren Risiko von respiratorischen Komplikationen zu rechnen, wenn Alfentanil bei Neugeborenen und sehr kleinen Kindern verabreicht wird, als wenn es bei älteren Kindern oder Erwachsenen verwendet wird. Aus diesem Grund sollen junge pädiatrische Patienten sofort nach Beginn der Verabreichung von Alfentanil-hameln überwacht werden. Beatmungsgeräte sollen für Kinder aller Altersstufen verfügbar sein, auch für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern.

Wenn Alfentanil bei Neugeborenen und sehr kleinen Kindern angewendet wird, soll die gleichzeitige Verabreichung eines Muskelrelaxans wegen des Risikos der Muskelrigidität in Betracht gezogen werden. Um sicherzustellen, dass die Spontanatmung wieder hergestellt ist, sind alle Kinder über einen ausreichenden Zeitraum nach Absetzen der Behandlung mit Alfentanil-hameln zu überwachen.

Aufgrund der variablen Pharmakokinetik bei Neugeborenen kann eine geringere Dosis von Alfentanil-hameln erforderlich sein. Neugeborene sollen engmaschig überwacht und die Alfentanil-hameln dosis je nach Ansprechen titriert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Doping

Die Anwendung von Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Alfentanil-hameln enthält Natrium

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Arzneimittel, die Wirkung von Alfentanil ändern

Zentral dämpfende Arzneimittel

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere nicht-selektive ZNS-dämpfend wirkende Substanzen (z. B. Alkohol), können die Atemdepression von Opioiden verstärken (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wenn Patienten solche ZNS-dämpfend wirkenden Arzneimittel erhalten haben, ist eine niedrigere Dosis Alfentanil-hameln als üblich erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfentanil-hameln 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-hameln-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 oder verwandten Arzneimittels, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Alfentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym CYP3A4 metabolisiert. *In-vitro* Daten lassen vermuten, dass potente CYP3A4-Enzym-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir) möglicherweise den Abbau von Alfentanil hemmen. Nach den verfügbaren pharmakokinetischen Daten aus dem Humanbereich wird der Abbau von Alfentanil durch Fluconazol, Voriconazol, Erythromycin, Diltiazem und Cimetidin (bekannte Inhibitoren von CYP3A4) inhibiert. Dies könnte das Risiko einer verlängerten oder verzögert einsetzenden Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel erfordert besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten; insbesondere kann eine Dosisreduktion von Alfentanil erforderlich sein.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

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

Serotonerge Arzneimittel

Das Risiko für die Entstehung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-

hemmern (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 kann eine Dosisreduktion von Alfentanil erfordern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl bei tierexperimentellen Untersuchungen weder teratogene noch akute embryotoxische Effekte festgestellt wurden, liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit). Daher sind während der Schwangerschaft mit der nötigen Vorsicht die Vorteile einer Behandlung gegen die möglichen Risiken abzuwägen.

Die chronische Anwendung eines Opioids während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, die zum Neugeborenenentzugssyndrom führt.

Geburtsverlauf

Die i. v. Anwendung in der Geburtshilfe (einschließlich Sectio) wird nicht empfohlen, da Alfentanil die Plazentaschranke passiert und die Spontanatmung des Neugeborenen unterdrücken kann.

Wird Alfentanil trotzdem angewendet müssen, falls erforderlich, Beatmungsgeräte für Mutter und Kind sofort verfügbar sein. Ein Antidot (Opioidantagonist) für das Kind muss immer zur Hand sein. Die Halbwertszeit des Opioidantagonisten kann kürzer sein als die Halbwertszeit von Alfentanil, daher kann eine wiederholte Verabreichung des Opioidantagonisten notwendig werden.

Stillzeit

Alfentanil geht in die Muttermilch über, daher soll innerhalb von 24 Stunden nach Alfentanil-Verabreichung nicht gestillt bzw. in dieser Zeit abgepumpte Milch nicht verwendet werden.

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. Patienten dürfen nach der Anwendung von Alfentanil für mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Alfentanil wurde an 1157 Patienten in 18 klinischen Studien untersucht. Alfentanil wurde als Mittel zur Narkoseeinleitung oder Aufrechterhaltung zur Allgemeinanästhesie in kurzen, mittleren und langen chirurgischen Eingriffen verabreicht. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens eine Dosis Alfentanil erhielten.

Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ Inzidenz): Übelkeit (17 %), Erbrechen (14 %), Apnoe (8,6 %), Bewegungsstörung (7,9 %) und Bradykardie (5,4 %).

Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten), die entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing-Erfahrung mit Alfentanil berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Sehr selten	$< 1/10000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

Wie unter anderen Opioiden auch, kann bei Patienten die Alfentanil erhalten, eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität auftreten, die zu Obstipation führt. Weiterhin können Abhängigkeit und Entzugserscheinungen auftreten.

Pädiatrische Population

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern gleich sind wie bei Erwachsenen, mit folgenden Ausnahmen:

Obwohl die Anzahl von Neugeborenen in klinischen Studien sehr gering war, wurde milde bis mäßige Muskelrigidität häufig beobachtet.

Schwere Rigidität und Zuckungen können auftreten und von vorübergehenden Atemstörungen begleitet werden, besonders bei hohen Dosen von Alfentanil oder nach rascher Gabe einer intravenösen Injektion.

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 über das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Abt. Pharmakovigilanz; Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3; D-53175 Bonn**

Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Alfentanil Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Atemdepression kann auftreten, die im Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann.

Behandlung

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe sollte Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung



Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Euphorische Stimmungslage Sehr selten: Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Bewegungsstörung, Schwindel, Sedierung, Dyskinesie Gelegentlich: Kopfschmerzen, Somnolenz, Nichtansprechen auf Stimuli Sehr selten: Bewusstlosigkeit (postoperativ), Krampfanfälle, Myoklonien
Augenerkrankungen	Häufig: Sehstörungen Sehr selten: Miosis
Herzerkrankungen	Häufig: Bradykardie, Tachykardie Gelegentlich: Arrhythmie, Herzfrequenz erniedrigt Sehr selten: Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hypotonie, Hypertonie, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht Sehr selten: Venenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Apnoe Gelegentlich: Singultus, Hyperkapnie, Laryngospasmus, Atemdepression (einschließlich Fälle mit letalem Ausgang) Sehr selten: Bronchospasmus, Epistaxis Sehr selten: Atemstillstand, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Allergische Dermatitis, Hyperhidrose Sehr selten: Pruritus Sehr selten: Erythem, Hautausschlag
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 Agitation, Atemwegskomplikation durch die Atemwegskomplikationen der Anästhesie, postoperative Verwirrtheit Sehr selten: Neurologisch anästhetische Komplikation, Komplikation bei der Verabreichung, Komplikation bei endotrachealer Intubation

durchgeführt werden. Ein spezifischer Opioidantagonist muss immer zur Verfügung stehen, um gegebenenfalls die Atemdepression zu beheben. 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 sollte im Verlauf unter intensiver Beobachtung bleiben.

Eine evtl. hämodynamische Instabilität erfordert symptomatische Maßnahmen (z. B. Volumengabe, Steigerung der Herzfrequenz).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemein-anästhetika, Opioidanalgetikum
ATC-Code: N01AH02

Wirkmechanismus

Alfentanil ist ein potentes und kurz wirkendes Opioid-Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt, chemisch verwandt mit Fentanyl.

Pharmacodynamische Wirkungen

Nach intravenöser Verabreichung von Alfentanil setzt die Wirkung nahezu unmittelbar ein, der Wirkungseintritt von Alfentanil ist ca. 4 × schneller als der von äquianalgetischen Dosen von Fentanyl. Die maximale analgetische und atemdepressive Wirkung tritt innerhalb von 1–2 Minuten ein (30 Minuten mit Morphin).

Die Analgesiedauer von Alfentanil ist ca. 3 × kürzer als die von äquianalgetischen Dosen von Fentanyl und ist dosisabhängig. Für eine Analgesiedauer von mehr als 60 Minuten ist die Verabreichung als Infusion vorzuziehen.

Der Effekt von Alfentanil auf die Atemfrequenz und Ventilation ist kürzer als die von Fentanyl; in den meisten Fällen dauert die Analgesie länger als die atemdepressive Wirkung. Dauer und Ausmaß der Atemdepression und des erhöhten Atemwiderstandes nehmen mit steigender Dosis zu. Alfentanil kann abhängig von Dosis und Verabreichungsgeschwindigkeit Muskelrigidität,

insbesondere des Thorax, und andere typische Symptome eines Opioidanalgetikums, wie 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. Alle Wirkungen von Alfentanil können durch die Gabe eines spezifischen Antagonisten behoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfentanil ist ein synthetisches Opioid mit μ -agonistischer Wirkung zur ausschließlich intravenösen Verabreichung.

Verteilung

Die sequenziellen Verteilungshalbwertszeiten von Alfentanil sind 0,4–2,2 Minuten und 8–32 Minuten. Der niedrige Ionisierungsgrad (11 % bei einem pH-Wert von 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 Kompartiments) und bei 12,1–98,2 l (Verteilungsvolumen im Steady-state). Die Plasmaproteinbindung von Alfentanil liegt bei 92 %.

Biotransformation

Alfentanil wird vorwiegend 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 Minuten berichtet. Die durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt bei Personen unter 40 Jahren 356 ml/min und nimmt über 40 Jahre ungefähr 8 % pro Dekade ab. Nur 1 % Alfentanil wird unverändert im Harn ausgeschieden. Wenn der Steady-state während der Infusion erreicht ist, bleibt die Eliminationshalbwertszeit unverändert.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Daten bei Kindern sind begrenzt. Die Werte für die pharmakokinetischen Parameter sind in der untenstehenden Tabelle zu finden

Siehe Tabelle auf Seite 5

Bei Neugeborenen beträgt die Proteinbindung 75 % und erhöht sich bei Kindern bis zu 85 %.

Die pharmakokinetische Information zur Anwendung von Alfentanil bei Kindern ist begrenzt. Alfentanil wird durch CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4-Aktivität bei Neugeborenen ist gering, steigt nach der Geburt und erreicht bei einem Alter von 1 Monat 30 bis 40 % der Erwachsenenpiegel. Die CYP3A4 Aktivität steigt weiter bis 45 % bei 6 Monaten, 80 % bei 12 Monaten und erreicht den Erwachsenenpiegel bei einem Alter von 6 Jahren.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 50 Mikrogramm/kg ist die

Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei Kindern und Jugendlichen			
	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (ml/kg/min)	Vdss (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/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

Die Daten für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder sind Mittelwerte. CL = Clearance, Vdss = Distributionsvolumen zum Steady state, $t_{1/2\beta}$ = Eliminationshalbwertszeit.

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 ist 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

Akute Toxizität

Mittlere LD50-Werte nach einmaliger i. v. Gabe von Alfentanil bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden lagen oberhalb 40 mg/kg.

Subchronische und chronische Toxizität

Ratten und Hunde erhielten Alfentanil i. v. einen Monat lang in täglichen Dosen von 0,08, 0,31 und 1,25 mg/kg Körpergewicht.

Bei den Tieren wurden dosisabhängig die für Morphinomimetika typischen Toxizitätszeichen, wie z. B. Verlust des Stellreflexes, Muskelrigidität, Apnoe, Krämpfe, beobachtet. Bei Ratten war die Sterblichkeit in den Dosierungsgruppen 0,31 und 1,25 mg/kg als Folge einer Erstickung erhöht; die Hunde überlebten alle.

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktionstoxizität wurde an Ratten und Kaninchen bis zu einer Dosis von 1,25 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. In den höheren Dosierungsgruppen erhöhte sich die Mortalität bei den Nachkommen; teratogene Effekte zeigten sich nicht.

Muttermilchgängigkeit

Bei 9 untersuchten Patientinnen wurden 4 Stunden nach Gabe von 60 Mikrogramm/kg Alfentanil signifikante Spiegel der Substanz in der Muttermilch gefunden. Nach

28 Stunden waren die Spiegel unter die Nachweisgrenze abgesunken.

Mutagenität

Aus den vorliegenden Mutagenitätsstudien ergaben sich keinerlei Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Alfentanil.

Kanzerogenität

Zur Frage eines möglichen kanzerogenen Potentials liegen keine tierexperimentellen Langzeituntersuchungen vor.

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 hat eine große Sicherheitsbreite. Bei Ratten beträgt das Verhältnis der LD50 / ED50 für Alfentanil 1080, verglichen mit 4,8 für Pethidin, 69,5 für Morphin und 281,8 für Fentanyl.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter 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 in Gebrauch befindlicher Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 48 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollten die Verdünnungen sofort verbraucht werden. Geschieht dies nicht, trägt der Benutzer die Verantwortung für die Lagerzeiten und Lagerbedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen. Normalerweise sollten 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschritten werden, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Ampullen oder Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit 2 ml, 10 ml oder 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5/10 Ampullen mit je 2 ml
Packungen mit 5/10 Durchstechflaschen mit je 2 ml

Packungen mit 5/10 Ampullen mit je 10 ml
Packungen mit 5/10 Durchstechflaschen mit je 10 ml

Packungen mit 1/5/10 Durchstechflasche(n) 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

Angebrochene Behältnisse sind nach der Benutzung zu verwerfen.

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

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

8. ZULASSUNGSNUMMER

56390.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29/06/2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
29/06/2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



009923-59803-100