

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapifen 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alfentanilhydrochlorid

1 ml enthält 0,544 mg Alfentanilhydrochlorid. Das entspricht 0,5 mg Alfentanil).

1 Ampulle mit 2 ml enthält 1,088 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 1,0 mg Alfentanil)

1 Ampulle mit 10 ml enthält 5,44 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 5,0 mg Alfentanil).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 9 mg Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Rapifen ist eine sterile, klare, farblose, konservierungsmittelfreie, isotonische wässrige Lösung (pH 4,3–6,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rapifen 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 Rapifen 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.

Rapifen wird als Bolus-Dosis (für kurz dauernde Eingriffe), als fraktionierte Bolus-Dosis oder als Infusion (für lang dauernde schmerzhafte operative Eingriffe) verwendet.

Hinweise:

Die Atemdepression nach Rapifen 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:

Rapifen 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 Rapifen 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 Eingriffs wie folgt angepasst:

Dauer des Eingriffs (min)	Rapifen 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) Rapifen (um einer postoperativen Atemdepression vorzubeugen, soll die letzte Rapifen-Dosis nicht innerhalb der letzten 10 Minuten der Operation verabreicht werden);
- oder mit einer Rapifen-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 Rapifen angewendet werden.

Falls Rapifen ohne andere Inhalationsanästhetika angewendet wird, ist die Erhaltungsdosis zu erhöhen.

4. Bei Eingriffen länger als 60 Minuten:

Rapifen 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 Rapifen („Loadingdosis“) und sofort anschließende Rapifen-Infusion mit konstanter Infusionsrate von 0,15 mg/min bis jeweils ca. 5–10 Minuten vor Operationsende.
- b) Schnellinfusion von Rapifen 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 Rapifen-Dosis benötigt wird. Neugeborene sollen eng überwacht und die Rapifen-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 von Rapifen 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 Rapifen 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

Rapifen 0,5 mg/ml Injektionslösung

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 Rapifen-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 Rapifen 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 Opiode oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Rapifen 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 Rapifen 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 Rapifen 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 Rapifen oder eine signifikante Dosisreduktion zu akuten Entzugssymptomen führen.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

Wenn Frauen während der Schwangerschaft chronisch Opiode einnehmen, wie z.B. Rapifen, besteht das Risiko, dass bei ihren Neugeborenen ein Neugeborenenentzugssyndrom auftritt. Neugeborene, die chronisch Opioiden ausgesetzt sind, können auch ein Neugeborenenentzugssyndrom aufweisen (siehe auch 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 Rapifen-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 Rapifen 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 Rapifen-Dosis reduziert werden. Bei Vorliegen folgender Erkrankungen sollten Opiode, inklusive Rapifen, 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 Rapifen 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 Rapifen überwacht werden. Beatmungsgeräte sollen für Kinder aller Altersstufen verfügbar sein, auch für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern.

Wenn Rapifen 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 Rapifen zu überwachen.

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

Für Rapifen 2 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2 ml-Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für Rapifen 10 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 35,4 mg Natrium pro 10 ml-Ampulle, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Die Anwendung des Arzneimittels Rapifen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die 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 Rapifen als üblich erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung mit Rapifen 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 Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Wirkung von Rapifen auf andere Arzneimittel

Nach Rapifen-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 Rapifen 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-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) erhöht sein.

Wirkung von Alfentanil auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Die Plasmakonzentrationen von Propofol sind in Kombination mit Rapifen um 17 % höher als ohne Rapifen. Die gleichzeitige Anwendung von Alfentanil und Propofol kann eine Dosisreduktion von Rapifen 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.

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

Rapifen geht in die Muttermilch über, daher soll innerhalb von 24 Stunden nach Rapifen-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

Rapifen hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten dürfen nach der Anwendung von Rapifen 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 Rapifen 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 Rapifen 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	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Wie unter anderen Opioiden auch, kann bei Patienten die Rapifen erhalten, eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität auftreten, die zu Obstipation führt. Weiterhin

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Euphorische Stimmungslage Selten: Agitation, Weinen Sehr selten: Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Bewegungsstörung, Schwindel, 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 Selten: Venenschmerzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Rapifen 0,5 mg/ml Injektionslösung

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Apnoe Gelegentlich: Singultus, Hyperkapnie, Laryngospasmus, Atemdepression (einschließlich Fälle mit letalem Ausgang) Selten: Bronchospasmus, Epistaxis Sehr selten: Atemstillstand, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Allergische Dermatitis, Hyperhidrose Selten: Pruritus Sehr selten: Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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 Anästhesie, Postoperative Verwirrtheit Selten: Neurologisch anästhetische Komplikation, Komplikation bei der Verabreichung, Komplikation bei endotrachealer Intubation

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 Rigidity und Zuckungen können auftreten und von vorübergehenden Atemstörungen begleitet werden, besonders bei hohen Dosen von Rapifen 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

in Österreich
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

in Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Webseite: <http://www.bfarm.de>,
anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Rapifen-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Atemdepression kann auftreten, die im Schweregrad von Brady-
pnoe bis Apnoe variieren kann.

Behandlung

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe sollte Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung 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, Opioidanästhetika
ATC-Code: N01AH02

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische 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

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 Erwachsenenspiegel. Die CYP3A4 Aktivität steigt weiter bis 45 % bei 6 Monaten, 80 % bei 12 Monaten und erreicht den Erwachsenenspiegel bei einem Alter von 6 Jahren.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 50 Mikrogramm/kg ist die terminale Halbwertszeit bei zirrhotischen Patienten signifikant länger als in der Kontrollgruppe.

Das Distributionsvolumen bleibt unverändert. Die freie Fraktion Alfentanil steigt bei zirrhotischen Patienten auf 18,5 % verglichen mit 11,5 % in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg der freien Fraktion Alfentanil zusammen mit einer Reduktion der Clearance von 3,06 ml/min/kg in der Kontrollgruppe auf 1,6 ml/min/kg bei zirrhotischen Patienten resultiert in einer verlängerten und verstärkten Wirkung (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Das Distributionsvolumen und die Clearance der freien Fraktion 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 KG.

Bei den Tieren wurden dosisabhängig die für Morphinomimetika typischen Toxizitätszeichen, wie z. B. Verlust des Stellreflexes, Muskelrigidität, Apnoe und 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 KG durchgeführt. In den höheren Dosierungsgruppen erhöhte sich die Mortalität bei den Nachkommen; teratogene Effekte zeigten sich nicht.

Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei Kindern und Jugendlichen

	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Frühgeborene (0–27 Tage) Schwangerschaftswoche: 25–40; n = 68	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Neugeborene (0–27 Tage) Schwangerschaftswoche: 35–41; n = 18	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Säuglinge/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, Vd_{ss} = Distributionsvolumen zum Steady state, $t_{1/2\beta}$ = Eliminationshalbwertszeit.

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, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Verdünnte Lösungen sind innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung zu verbrauchen.

Restmengen sind zu verworfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Glasampullen, (OPC)

Packungsgrößen in Deutschland:

5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung mit 1,088 mg** Alfentanilhydrochlorid
5 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung mit 5,44 mg** Alfentanilhydrochlorid
10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung mit 1,088 mg** Alfentanilhydrochlorid
10 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung mit 5,44 mg** Alfentanilhydrochlorid
Klinikpackungen:

50 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung mit 1,088 mg** Alfentanilhydrochlorid
50 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung mit 5,44 mg** Alfentanilhydrochlorid
** betäubungsmittelgerechte Schreibweise

1 Ampulle = 2 ml enthält 1,088 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 1,0 mg Alfentanil)

1 Ampulle = 10 ml enthält 5,44 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 5,0 mg Alfentanil).

Packungsgrößen in Österreich:

5 × 2 ml Injektionslösung
10 × 2 ml Injektionslösung
5 × 10 ml Injektionslösung
10 × 10 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln, ausgenommen mit NaCl- und Glukoseinfusionen gemischt werden. Solche Verdünnungen sind mit Plastikinfusionssets kompatibel. Sie sind innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung zu verbrauchen. Restmengen sind zu verworfen.

Beim Öffnen der Ampulle sind Handschuhe zu tragen.

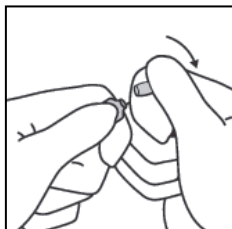
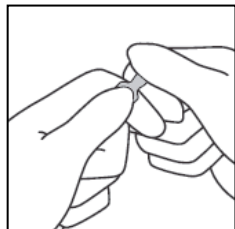
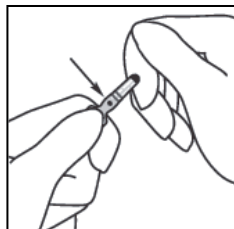
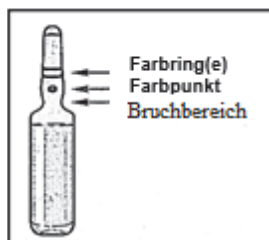
Siehe Tabelle auf Seite 6

Bei unbeabsichtigtem Hautkontakt soll der betroffene Bereich durch Spülungen mit Wasser behandelt werden. Die Verwendung von Seife, Alkohol und anderen Reinigungsmitteln, die chemische oder physikalische Abrasionen der Haut verursachen können, ist zu vermeiden.

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

Rapifen 0,5 mg/ml Injektionslösung

1. Die Ampulle zwischen Daumen und Zeigefinger halten, wobei das Ende der Ampulle frei bleibt.
2. Mit der anderen Hand das Ende der Ampulle halten, indem der Zeigefinger gegen den Ampullenhals drückt und der Daumen auf den Farbpunkt parallel zum Identifizierungsfarbring.
3. Den Daumen auf den Punkt haltend wird das Ende der Ampulle abgebrochen, wobei der andere Teil der Ampulle fest in der Hand gehalten wird.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B. V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

In Deutschland: Zul.-Nr.: 2888.00.00

In Österreich: Z. Nr.: 1-18256

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Deutschland

Datum der Erteilung der Zulassung:

16.05.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.09.2006

Österreich

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. März 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG/ REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



023459-59068-103