

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapifen 0,5 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alfentaniilihydrokloridi vastaten alfentaniilia 0,5 mg/ml

RAPIFEN 2 ml: n ampulli: Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml: n ampullia kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

RAPIFEN 10 ml ampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää 35,4 mg natriumia 10 ml: n ampullia kohden, mikä vastaa 1,8 % WHO: n suosittelemasta 2 g natriumin enimmäisannoksesta aikuiselle.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön injektioneste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rapifenia käytetään aikuisille:

- yleisanestesian induktioaineena
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa ja paikallispuudutuksessa sekä lyhytkestoisissa (bolusinjektio) että pitkäkestoisissa (bolus, jonka lisäksi annetaan lisäannoksia tai infuusio) kirurgisissa toimenpiteissä.

Rapifenia käytetään vastasyntyneille, imeväisikäisille, lapsille ja nuorille

- opioidianalgeettina hypnootin kanssa yleisanestesian induktioon
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Rapifen annetaan bolusinjektioina (lyhytkestoisiin toimenpiteisiin) tai boluksena, jonka lisäksi annetaan lisäannoksia tai infuusio (pitkäkestoisiin kivuliaisiin kirurgisiin toimenpiteisiin).

Nopean ja lyhytkestoisen vaikutuksensa ansiosta Rapifen on erityisen sopiva opioidianalgeetti lyhytkestoisiin toimenpiteisiin ja polikliiniseen kirurgiaan. Se soveltuu hyvin analgeetiksi myös keskipitkiin ja pitkiin toimenpiteisiin, koska kivuliaat kirurgiset ärsykkeet voidaan tavallisesti hoitaa pienillä lisäinjektioilla Rapifenia tai lisäämällä infuusionopeutta hetkeksi.

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan iän, painon, fyysisen kunnon, terveydentilan, muiden lääkkeiden käytön, sekä kirurgisen toimenpiteen ja anestesian laadun ja keston perusteella. Lääke annetaan laskimonsisäisesti (iv). Jatkoannosten määrittämisessä tulee ottaa huomioon aloitusannoksen vaikutus.

Jos leikkauksen jälkeistä pahoinvointia esiintyy, se on yleensä lyhytaikaista ja tavallisesti hoidettavissa

tavanomaisin toimenpitein.

### 1. Käyttö anestesian induktioaineena

Laskimonsisäisellä bolusannoksella > 120 mikrog/kg (17 ml/70 kg) Rapifenillä saavutetaan tajuttomuus ja analgesia samalla, kun verenkiertoelimistön tila säilyy vakaana riittävän lihasrelaksaation omaavilla potilailla.

### 2. Paikallispuudutuksen lisänä ja toimenpiteissä, joissa potilas hengittää spontaanisti

Pienet annokset Rapifenia ovat käyttökelpoisia pienissä, lyhytkestoisissa kirurgisissa polikliinisissä toimenpiteissä sillä edellytyksellä, että saatavilla on kardiopulmonaalinen valvontalaitteisto.

Ventilaatiotuen on oltava saatavilla, mutta spontaani hengitys säilyy useimmissa tapauksissa, kun potilaalle annetaan Rapifenia hitaana injektiona 7 mikrog/kg (1 ml/70 kg) tai vähemmän. Lisäannos tällaisilla potilailla on 3,5 mikrog/kg (0,5 ml/70 kg).

### 3. Nukutus analgeettina yleisanestesiassa

Rapifenia voidaan käyttää anestesian analgeettisena komponenttina pitkissä leikkauksissa erityisesti silloin, kun tavoitteena on nopea ekstubaatio leikkauksen päätyttyä.

Laskimoon annettavan alkuannoksen suuruus määräytyy toimenpiteen odotettavissa olevan keston mukaan seuraavasti:

Toimenpiteen kesto (min)	Rapifen kerta-annos iv	
	mikrog/kg	ml/70 kg
10–30	20–40	3–6
30–60	40–80	6–12
> 60	80–150	12–20

Toimenpiteen pitkittyessä analgesian ylläpitoon voidaan tarvittaessa antaa 15 mikrog/kg (2 ml/70 kg) suuruisia lisäannoksia. Postoperatiivisen hengityslaman välttämiseksi Rapifenia ei saa antaa toimenpiteen viimeisen kymmenen minuutin aikana. Optimaalinen analgesia ja autonomisen hermoston ja verenkierron stabiilisuus saavutetaan, kun yksilöllisen alkuannoksen jälkeen Rapifenin antamista jatketaan infuusiolla. Infuusion nopeutta 1 mikrog/kg/min (0,14 ml/70 kg/min) säädellään potilaan reaktioiden ja kirurgisen ärsytyksen voimakkuuden mukaan. Infuusio lopetetaan 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen päättymistä. Kipuärsytyksiin voidaan antaa pieni lisäannos tai lisätä hetkeksi infuusionopeutta.

Ylläpitoannoksen on oltava suurempi, kun Rapifenia käytetään ilman ilokaasua ja/tai muuta inhalaatioanesteettia.

#### *Erityispotilasryhmät*

##### *Pediatriset potilaat*

Vastasyntyneen kardiopulmonaalista tilaa ja kipua pitää seurata ja titrata alfentaniiliannos vasteen mukaisesti.

Välineet kaikenikäisten lasten ventilaation avustamiseen on oltava saatavissa myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

## Pediatristen potilaiden annossuositukset

<b>Vastasyntyneiden (0–27 vrk) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Avustettu ventilaatio	8–20 mikrog/kg	0,1–1 mikrog/kg/min
<b>Imeväisikäisten (28 vrk – 23 kk) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Spontaani hengitys	3–5 mikrog/kg 2–3 minuutin välein	0,5 mikrog/kg/min, minkä lisäksi tarvittaessa 3–5 mikrog/kg boluksena
Avustettu ventilaatio	10–20 mikrog/kg	0,5–2 mikrog/kg/min
<b>Lasten (2–11-vuotiaiden) balansoitu anestesia</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
Avustettu ventilaatio	10–20 mikrog/kg	tarvittaessa 5–10 mikrog/kg boluksena tai 0,5–2 mikrog/kg/min (jos käytetään yhdistelmänä laskimoon annettavan anestesia-aineen kanssa, suositusannos on noin 1 mikrog/kg/min.)
<b>Nuoret (12–17-vuotiaat)</b>		
	<b>Induktio</b>	<b>Ylläpito</b>
	Alfentaniilin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla, joten voidaan noudattaa aikuisten annossuosituksia.	

Vastasyntyneet (0–27 vrk): Vastasyntyneiden, etenkin keskosena syntyneiden, vauvojen farmakokinetiikassa on hyvin suuria eroja. Puhdistuma ja sitoutuminen proteiineihin ovat vähäisempiä kuin imeväisikäisillä, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla, joten saattaa olla tarpeen käyttää pienempää Rapifen-annosta. Vastasyntyneiden kardiopulmonaalista tilaa ja kipua on seurattava, ja Rapifen-annos on titrattava vasteen mukaan.

Imeväisikäiset (28 vrk – 23 kk): Imeväisikäisten puhdistuma saattaa olla suurempi kuin aikuisten puhdistuma. Rapifenin infuusionopeutta saattaa olla analgesian ylläpitovaiheessa tarpeen lisätä nuorten ja aikuisten infuusionopeuteen verrattuna.

Lapset (2–11-vuotiaat): Lasten puhdistuma saattaa olla suurempi, joten infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä nuorten ja aikuisten infuusionopeuteen verrattuna.

Nuoret (12–17-vuotiaat): Rapifenin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla eivätkä erityiset annosmuutokset ole tarpeen.

Kun Rapifenia annetaan vastasyntyneille ja hyvin nuorille lapsille, hengityskomplikaatioiden ja lihasjäykkyyden riski saattaa olla suurempi. Tarvittavat varoitimet kuvataan kohdassa 4.4.

### *Iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat*

Iäkkäiden (> 65-vuotiaiden) ja huonokuntoisten potilaiden aloitusannoksen pitää olla pienempi. Lisäannokset pitää määritellä aloitusannoksen vaikutuksen perusteella.

## 4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys alfentaniilille, muille opioidianalgeeteille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### *Hengityslama*

Kuten muutkin tehokkaat opioidit, alfentaniili aiheuttaa annoksesta riippuvaista hengityksen lamaantumista. Hengityslama voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (naloksoni), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin ko. antagonistin vaikutus. Syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama ja tajunnan menetys, joka voi kestää tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tämän takia potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa ja elvytyslaitteet sekä opioidiantagonistit valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO<sub>2</sub>-vastetta- ja siten vaikuttaa postoperatiiviseen hengitykseen.

##### *Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:*

Rapifenin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Rapifen-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On myös tärkeää tiedottaa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

##### *Lihaskäykyys*

Alfentaniili voi aiheuttaa lihaskäykyä, jota voi esiintyä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan kuitenkin välttää seuraavin toimenpitein: hidas iv-injektio (tavallisesti riittävä keino pienten annosten yhteydessä), bentsodiatsepiiniesilääkitys ja lihassrelaksanttien käyttö.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

##### *Sydänsairaus*

Sydämen harvalyöntisyyttä ja mahdollinen sydänpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut riittävästi antikolinergejä tai jos alfentaniilia käytetään yhdessä pulssitiheyttä hidastavien lihassrelaksanttien kanssa. Sydämen harvalyöntisyyttä voidaan hoitaa atropiinilla.

##### *Erityiset annostukseen vaikuttavat tilat*

Opioidit saattavat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla, jolloin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin vakaan valtimopaineen ylläpitämiseksi.

Opioidien bolusannoksen nopeaa injektiota on vältettävä potilailla, joilla on häiriintynyt aivoverenkierto tai aivopaineen kohoamisen riski. Tällaisilla potilailla ohimenevään keskivaltimopaineen laskuun on liittynyt lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Jatkuvassa opioidihoidossa olevat potilaat tai opioidien väärinkäyttäjät voivat tarvita normaalia suurempia annoksia.

Annosta on pienennettävä vanhuksilla tai heikkokuntoisilla potilailla. Annostuksessa on muiden opioidien tavoin oltava erityisen varovainen sellaisilla potilailla, joilla on jokin seuraavista tautitiloista: kontrolloimaton hypotyroidismi, keuhkosairaus, vähentynyt hengitysreservi, alkoholismi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista monitorointia.

##### *Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)*

Opioidien toistuvan annostelun yhteydessä potilaille voi kehittyä sietokykyä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä (Opioid use disorder, OUD). Opioidien väärinkäyttö tai

tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurentunut, jos potilaalla tai hänen perheenjäsenillä (vanhemmat tai sisarukset) on aiemmin ollut päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos hänellä on aiemmin ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö)..

#### *Vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymä*

Opioidien käyttöön raskauden aikana ja vastasyntyneisiin voi liittyä vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymän lisääntynyt riski (ks. Raskaus, kohta 4.6).

#### *Opioidien aiheuttama hyperalgesia*

Opioidien aiheuttama hyperalgesia (OIH) on paradoksaalinen vaste opioidille, erityisesti silloin, kun niitä käytetään suurina annoksina tai jatkuvasti, jossa kivun havaitseminen on lisääntynyt vakaasta tai lisääntyneestä opioidialtistuksesta huolimatta. Se eroaa sietokyvystä, jossa tarvitaan suurempia opioidiannoksia saman kipua lievittävän vaikutuksen saavuttamiseksi tai toistuvan kivun hoitoon. Opioidien aiheuttaman hyperalgesian oireisiin kuuluvat lisääntynyt kipu, yleistynyt kipu (eli kipu, joka ei liity tiettyyn alueeseen) tai tavallisten (tavallisesti kipua aiheuttamattomien) ärsykkeiden aiheuttama kipu (allodynia) ilman näyttöä taudin etenemisestä. Opioidiannosta on pienennettävä tai lääkkeen käyttö on lopetettava vähitellen mahdollisuuksien mukaan silloin, kun epäillään opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa.

#### Pediatriset potilaat

Kun Rapifenä annetaan vastasyntyneille ja hyvin nuorille lapsille, hengityskomplikaatioiden riski saattaa olla suurempi verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin. Nuorten pediatristen potilaiden seuranta on tästä syystä aloitettava heti, kun Rapifenin antaminen aloitetaan. Välineet kaikenikäisten lasten ventilaation avustamiseen on oltava saatavissa myös spontaanisti hengittävälle lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Jos Rapifenä annetaan vastasyntyneille ja nuorille imeväisikäisille, lihasrelaksantin antamista samanaikaisesti on harkittava, koska on olemassa lihasjäykkyyden riski. Kaikkia lapsia on seurattava riittävän pitkään Rapifen-hoidon loppumisen jälkeen, jotta varmistetaan spontaanin hengityksen palautuminen.

Vastasyntyneiden vauvojen farmakokinetiikka on vaihteleva, joten pienempi Rapifen-annos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneitä on seurattava tarkoin, ja Rapifen-annos on titrattava vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

RAPIFEN 2 ml: n ampulli: Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 2 ml: n ampullia kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

RAPIFEN 10 ml ampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää 35,4 mg natriumia 10 ml: n ampullia kohden, mikä vastaa 1,8 % WHO: n suosittelemasta 2 g natriumin enimmäisannoksesta aikuiselle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Muiden lääkkeiden vaikutus alfentaniliin*

#### *Keskushermostoa lamaavat lääkkeet*

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa. Rapifen-annoksen on oltava tavallista pienempi näitä keskushermostoa lamaavia lääkkeitä saaneille potilaille. Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, voimakkaan sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Opioidien ja gabapentinioidien

(gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö lisää opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

#### *Sytokromi P450 3A4-entsyymin (CYP3A4:n) estäjät*

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että potentit sytokromi P450 3A4 -entsyymin inhibiittorit (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää alfentaniilin metaboliaa.

Humaanifarmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi ja simetidiini (tunnettuja sytokromi P450 3A4 -entsyymin inhibiittoreita) inhiboivat alfentaniilin metaboliaa. Tällöin pitkittyneen tai myöhemmin alkavan hengityslaman vaara voi olla lisääntynyt. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö edellyttää potilaan erityistä seurantaa ja tarkkailua, erityisesti Rapifenin annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista.

#### *Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)*

Tavallisesti suositellaan, että MAO:n estäjien käyttö lopetetaan kaksi viikkoa ennen kirurgista tai muuta anestesiaa vaativaa toimenpidettä.

#### *Serotonergiset lääkkeet*

Alfentaniilin samanaikainen anto jonkin serotonergisen lääkeaineen, kuten SSRI-lääkkeen, SNRI-lääkkeen tai MAO:n estäjän, kanssa saattaa suurentaa mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä.

#### *Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin*

Rapifenin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta tulee pienentää. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska voimakkaaseen analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa, joka voi pitkittyä tai uusiutua leikkauksen jälkeen. Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, käyttö tänä ajanjaksona saattaa suhteettomasti suurentaa hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.4).

#### *Alfentaniilin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan*

Kun propofolia käytetään yhdessä alfentaniilin kanssa, propofolin pitoisuus veressä on 17 % korkeampi kuin ilman alfentaniilia. Jos alfentaniilia käytetään yhdessä propofolin kanssa, alfentaniilin annosta voidaan joutua pienentämään.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Vaikka eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä tai sikiöön kohdistuvia akuutteja toksisia vaikutuksia, alfentaniilista ei ole olemassa tarpeeksi tietoa, jotta sen vaikutuksia ihmisellä voitaisiin arvioida luotettavasti. Katso kohta 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Tämän vuoksi raskaana olevia potilaita hoidettaessa on harkittava tarkoin alfentaniilihoidon mahdollisesti tuomat riskit ja edut ennen lääkkeen antamista.

Opioidien käyttö raskauden aikana voi johtaa vastasyntyneiden huumeriippuvuuteen ja siten vastasyntyneiden vieroitusoireyhtymään.

Rapifenia ei suositella annettavaksi laskimoon synnytyksen (eikä keisarileikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata vastasyntyneen spontaania hengitystä. Jos Rapifenia kuitenkin annetaan, välineiden sekä äidin että lapsen ventilaation avustamiseen on oltava tarvittaessa heti saatavissa. Lapselle on aina oltava saatavissa opioidiantagonisti. Opioidiantagonistin puoliintumisaika saattaa olla lyhyempi kuin alfentaniilin puoliintumisaika, joten opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen.

### Imetys

Alfentaniili saattaa erittyä äidinmaitoon. Tämän vuoksi imettäminen tai erittyneen maidon käyttäminen ei ole suotavaa 24 tuntiin lääkkeen antamisesta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaiden on suositeltavaa olla ajamatta autoa tai käyttämättä koneita vähintään 24 tunnin ajan Rapifenin annon jälkeen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Rapifenin turvallisuutta arvioitiin 18 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 157 potilasta. Rapifenia annettiin nukutusaineena anestesian aiheuttamiseksi tai paikallispuudutuksen tai yleisanestesian analgeettisena/anesteettisena lisälääkkeenä lyhytkestoisissa, keskipitkissä ja pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä. Potilaat saivat vähintään yhden Rapifen-annoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys  $\geq 5\%$ ) olivat (esiintyvyys merkitty sulkuihin) pahoinvointi (17,0 %), oksentelu (14,0 %), hengityskatkos (8,6 %), liikehäiriö (7,9 %) ja bradykardia (5,4 %).

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Rapifenin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset sekä edellä kuvatut haitat. Esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )	Tuntematon
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys (anafylaktinen reaktio, anafylaktoidi reaktio ja nokkosihottuma)
Psykkiset häiriöt		Hyvänolontunne		Levottomuus, itkuisuus	Sekavuus
Hermosto		Liikehäiriö, heitehuimaus, sedaatio, dyskinesia	Päänsärky, uneliaisuus, reagoimattomuus ärsykkeisiin		Tajunnanmenetys (leikkauksen jälkeen), kouristukset, lihasnykäykset
Silmät		Näköhäiriö			Mioosi
Sydän		Bradykardia, takykardia	Rytmihäiriö, alentunut sydämen syketiheys		Sydämenpysähdys

<b>Verisuonisto</b>		Matala verenpaine, korkea verenpaine, verenpaineen lasku, verenpaineen kohoaminen		Laskimokipu	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengityskatkos	Hikka, veren hiilidioksidin runsaus, kurkunpään kouristus, hengityslama (myös kuolemaan johtanut)	Bronkospasmi, nenäverenvuoto	Hengityspysähdys, yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, oksentelu				
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Allerginen ihottuma, liikahikoilu	Kutina	Punoitus, ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihäsjäykkyys			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Vilunväristykset, pistoskohdan kipu, väsymys	Kipu		Kuume
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		Toimenpiteestä johtuva kipu	Leikkauksen jälkeinen levottomuus, anestesian aiheuttama hengitysteiden komplikaatio, leikkauksen jälkeinen sekavuus	Anestesian aiheuttama neurologinen komplikaatio, toimenpiteen aiheuttama komplikaatio, intubaation aiheuttama henkitorven komplikaatio	

### Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintyvyyden, luonteen ja vaikeusasteen odotetaan olevan samat kuin aikuisilla seuraavia lukuun ottamatta:

Vastasyntyneillä on havaittu usein lievää tai kohtalaista lihasjäykkyyttä, vaikka klinisissä lääketutkimuksissa oli mukana vain pieni joukko vastasyntyneitä. Vaikeaa jäykkyyttä ja nykimistä voi esiintyä harvemmin ja siihen saattaa liittyä ventilaation tilapäistä heikkenemistä, etenkin suurten Rapifen-annosten tai laskimoon nopeasti annetun injektion yhteydessä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.



Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

##### *Oireet ja merkit*

Rapifen-yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Hengityslamaa saattaa esiintyä, jolloin sen vaikeusaste voi vaihdella hengitystajajuuden harvenemisesta apneaan.

##### *Hoito*

Jos potilaalla on hypoventilaatiota tai apnea, hänelle annetaan happea ja hengitystä tuetaan tarpeen mukaan. Spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia, käytetään tarpeen mukaan kontrolloimaan hengityslamaa, mikä ei kuitenkaan sulje pois muiden välittömämpien vastatoimien käyttöä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus, minkä vuoksi saattaa olla tarpeellista antaa lisäannos antagonistia.

Jos hengityksen lamaantumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, perifeerisen lihasrelaksantin anto saattaa helpottaa oireita.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja huolehdittava riittävästä nesteen saamisesta ja ruumiinlämmön ylläpidosta. Jos hypotensio on vakavaa tai jatkuu pitkään, on otettava huomioon hypovolemian mahdollisuus, joka on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nestehoidolla.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

Rapifen on steriili, säilöntäaineeton, isotoninen alfentaniilihydrokloridia sisältävä vesiliuos.

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit. ATC-koodi: N01AH02

Alfentaniili on tehokas, nopea- ja lyhytvaikutteinen opioidianalgeetti, joka muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan fentanyyliä. Alfentaniilin vaikutus alkaa lähes välittömästi laskimonsisäisen annon jälkeen, neljä kertaa nopeammin kuin ekvianalgeettisen fentanyyliannoksen vaikutus. Maksimaalinen analgeettinen ja hengitystä lamaava vaikutus tapahtuu 1–2 minuutissa (morfiinilla 30 minuuttia).

Alfentaniilin vaikutuksen kesto on vain kolmasosa ekvianalgeettisesta fentanyyliannoksen vaikutuksen kestosta ja on selvästi suhteessa annoksen suuruuteen. Infuusio sopii paremmin yli 60 minuuttia kestäväksi tarkoitettuun analgesiaan. Alfentaniilin hengitystä ja keuhkoventilaatiota lamaava vaikutus on myös lyhyempi kuin fentanyylillä. Useimmissa tapauksissa analgesia kestää kauemmin kuin hengityslama. Hengityslaman kesto ja vaikeusaste ovat riippuvaisia annoksen suuruudesta.

Suuret alfentaniiliannokset (> 120 mikrog/kg) saavat aikaan nukahtamisen ja niitä voidaan käyttää anestesian induktiossa. Induktio on rauhallinen ja kivuton ilman intubaatioon liittyviä verenkierto- ja hormonaalisia stressivasteita.

Kuten muutkin opioidianalgeetit, myös alfentaniili saattaa aiheuttaa annoksen suuruudesta ja antonopeudesta riippuvaa lihasjäykkyyttä, euforiaa, mioosia ja bradykardiaa.

Suurillakaan (> 200 mikrog/kg) alfentaniililannoksilla ei ole todettu merkittävää histamiinipitoisuuden nousua eikä kliinisiä merkkejä histamiinin vapautumisesta.

Toipuminen on alfentaniilin annon jälkeen tyypillisesti nopea ja rauhallinen. Postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua esiintyy harvoin.

Kaikki alfentaniilin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, naloksonilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Alfentaniili on synteettinen opioidi, jolla on  $\mu$ -agonistisia vaikutuksia ja sitä käytetään ainoastaan laskimonsisäisesti.

### Jakautuminen

Jakautumisen sekventiaaliset puoliintumisaikat ovat 0,4–2,2 minuuttia ja 8–32 minuuttia. Alfentaniilin nopea jakautuminen perustuu suurelta osalta sen alhaiseen ionisaatioasteeseen (11 % pH 7,4:ssä). Raportoidut kokonaisjakautumistilavuudet ovat 1,27–4,81 l/kg (keskitilan jakautumistilavuus) ja 12,1–98,2 l/kg (vakaan tilan jakautumistilavuus). Noin 92 % alfentaniilista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa maksassa. Vain 1 % alfentaniilista löytyy muuttumattomana virtsassa. Metaboliitit ovat inaktiivisia ja niistä 70–80 % erittyy virtsaan.

### Eliminaatio

Alfentaniili eliminoituu nopeasti laskimonsisäisen annon jälkeen. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 83–223 minuuttia. Alle 40-vuotiaiden potilaiden plasmapuhdistuma on keskimäärin 356 ml/min ja se lisääntyy 40 ikävuoden jälkeen kymmenessä vuodessa noin 8 %. Vain 1 % alfentaniilista löytyy muuttumattomana virtsassa. Kun vakaa tila on saavutettu infuusiolla, eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana.

Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen potilas herää nopeasti ilman opioidin jälkivaikutuksia.

### *Erityisryhmät*

#### *Pediatriset potilaat*

Lapsista on vähän tietoja. Farmakokineettisten parametrien arvot esitetään seuraavassa taulukossa.

<b>Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla</b>			
	<b><math>t_{1/2\beta}</math> (h)</b>	<b>Puhdistuma (ml/kg/min)</b>	<b><math>V_{dss}</math> (l/kg)</b>
Vastasyntyneet keskoset (0–27 vrk) Gestaatioikä 25–40 viikkoa, <b><i>n</i> = 68</b>	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (0–27 vrk) Gestaatioikä: 35–41 viikkoa, <b><i>n</i> = 18</b>	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Imeväis- ja taaperoikäiset 28 vrk – 23 kuukautta, <b><i>n</i> = 34</b>	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Lapset 2–11-vuotiaat, <b><i>n</i> = 32</b>	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Nuoret 12–14-vuotiaat, <b><i>n</i> = 3</b>	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6

Huom: Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten tiedot on mainittu keskiarvojen vaihteluvälinä.  
 $V_{dss}$  = vakaan tilan jakautumistilavuus,  $t_{1/2\beta}$  = eliminaatiovaiheen puoliintumisaika.

Vastasyntyneellä alfentaniili on 75-prosenttisesti proteiineihin sitoutuneena ja sitoutuminen kasvaa lapsilla 85-prosenttiseksi.

Alfentaniilin käytöstä lapsille on vähän farmakokineettistä tietoa. Alfentaniili metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymin aktiivisuus on vastasyntyneillä vähäistä ja suurenee syntymän jälkeen siten, että 1 kuukauden iässä se on 30–40 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta. CYP3A4:n aktiivisuus lisääntyy edelleen siten, että 6 kuukauden iässä se on 45 % ja 12 kuukauden iässä 80 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta ja saavuttaa aikuisilla todettavan aktiivisuuden 6 vuoden iässä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kun alfentaniilia annetaan kerta-annoksena 50 mikrog/kg laskimoon, terminaalinen puoliintumisaika kirroosipotilailla on merkittävästi pidempi verrokkiryhmään verrattuna. Jakautumistilavuus säilyy muuttumattomana. Kirroosipotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 18,5 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä kasvaa 11,5 %:iin. Tämä vapaan fraktion osuuden suureneminen samalla, kun puhdistuma pienenee verrokkiryhmän arvosta 3,06 ml/min/kg kirroosipotilailla arvoon 1,60 ml/min/kg, pidentää ja voimistaa alfentaniilin vaikutusta (ks. kohta 4.4.).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden vapaan fraktion jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät eroa terveiden verrokkien vastaavista arvoista. Munuaisten vajaatoimintapotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 12,4–19 %, kun osuus verrokkiryhmässä kasvaa 10,3–11 %. Tämän seurauksena alfentaniilin kliininen vaikutus voi voimistua (ks. kohta 4.4.).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Havaitut prekliiniset vaikutukset saatiin paljon suuremmilla annoksilla kuin ihmiselle annettu maksimiannos, joten niiden kliininen merkitys on vähäinen.

Tulokset kerta-annoksella ja toistetuilla annoksilla tehdyistä toksisuustutkimuksista, lisääntymistutkimuksista, mutageenisuustutkimuksista ja muista erityistutkimuksista osoittivat, että alfentaniili oli hyvin siedetty ja turvallisuusmarginaali oli suuri, kun sitä verrattiin eläinten ED<sub>50</sub>-arvoon ja erilaisiin tutkittuihin kliinisiin annoksiin. Toksisuutta ja kuolleisuutta havaittiin näissä eläinmalleissa yleensä vain suurilla annoksilla, jotka ylittivät suositellun kliinisen annosvälin (2,6–83-kertaisesti), tai ne aiheutuivat valmisteen farmakologisten vaikutusten korostumisesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.  
Infuusionesteisiin laimennetut liuokset on käytettävä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

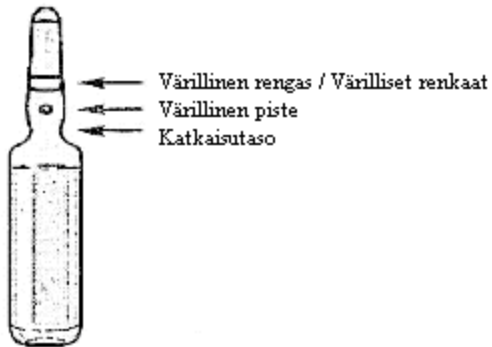
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiampulli, tyyppi I  
5 x 2 ml  
5 x 10 ml

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

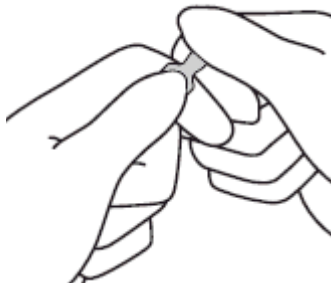
Rapifen 0,5 mg/ml injektioneste voidaan sekoittaa natriumkloridi- tai glukoosi-infuusioihin. Liuokset on käytettävä välittömästi.  
Käytä suojakäsineitä ampullia avatessasi.



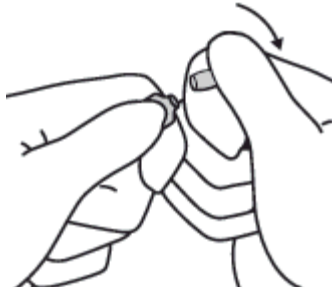
Pidä ampullia peukalon ja etusormen välissä niin, että ampullin kärki jää vapaaksi.



Tartu toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä niin, että ampullin kaula on etusormeaa vasten ja peukalo värillisessä pisteessä ja värillisten renkaiden/värillisen renkaan päällä.



Pidä peukalo pisteen päällä ja katkaise ampullin kaula terävällä liikkeellä. Pidä samalla toisella kädellä tiukasti kiinni ampullin alaosasta.



Jos valmistetta pääsee vahingossa iholle, altistunut alue on hoidettava huuhtelemalla se vedellä. Vältä saippuan, alkoholin ja muiden puhdistusaineiden käyttöä, koska siitä saattaa aiheutua kemiallisia tai fysikaalisia hankaumia ihoon.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9427

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.1987 /5.6.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.03.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rapifen 0,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Alfentanilhydroklorid motsvarande alfentanil 0,5 mg/ml

För Rapifen 2 ml ampull: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vill säga väsentligen ”natriumfritt”.

För Rapifen 10 ml ampull: Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELFORM**

Injektionsvätska, lösning  
Klar, färglös injektionsvätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rapifen används för vuxna:

- för induktion av generell anestesi
- som ett opioidanalgetikum i samband med generell anestesi och lokalbedövning och för både korta (bolusinjektion) och långa (bolus följt av ytterligare doser eller infusion) kirurgiska ingrepp.

Rapifen används hos nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar som

- opioidanalgetikum tillsammans med ett hypnotikum för induktion av generell anestesi
- opioidanalgetikum i samband med generell anestesi och för både korta och långa kirurgiska ingrepp.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Rapifen ges som bolusinjektioner (vid korta ingrepp) eller bolusinjektioner kompletterat med tilläggsdoser eller infusion (vid långa smärtsamma kirurgiska ingrepp).

På grund av sin snabba och kortvariga effekt är Rapifen ett särskilt lämpligt opioidanalgetikum vid korta ingrepp och poliklinisk kirurgi. Det lämpar sig väl också för medellånga till långa ingrepp, eftersom smärtsamma kirurgiska stimuli vanligtvis kan hanteras med små tilläggsinjektioner av Rapifen eller genom att tillfälligt öka infusionshastigheten.

Dosering är individuell och bestäms av patientens ålder, vikt, fysisk status, sjukdomstillstånd, annan läkemedelsanvändning samt typ och varaktighet av operation och anestesi. Läkemedlet administreras intravenöst (iv). Effekten av initialdosen bör beaktas vid bestämning av tilläggsdoser.

Om postoperativt illamående uppstår är det vanligtvis kortvarigt och kan vanligen behandlas med standardprocedur.

#### 1. Användning för induktion av anestesi

Vid intravenös bolusdos > 120 mikrog/kg (17 ml/70 kg) Rapifen uppnås hypnos och analgesi samtidigt som kardiovaskulär stabilitet upprätthålls hos patienter med adekvat muskelavslappning.

#### 2. Som tillägg till lokalbedövning och ingrepp där patienten andas spontant

Små doser av Rapifen är användbara i mindre, kortvariga kirurgiska polikliniska ingrepp förutsatt att utrustning för kardiopulmonär övervakning finns tillgänglig.

Ventilationsstöd bör finnas tillgänglig, men spontan andning bibehålls i de flesta fall när Rapifen administreras till patienten som en långsam injektion på 7 mikrog/kg (1 ml/70 kg) eller mindre. Tilläggsdosen för sådana patienter är 3,5 mikrog/kg (0,5 ml/70 kg).

#### 3. Som anestesialget vid generalanestesi

Rapifen kan användas som en analgetisk komponent i anestesi vid långa ingrepp, speciellt när målet är snabb extubation efter operation.

Den beräknade operationstiden avgör den initiala intravenösa dosen enligt följande:

<b>Beräknad operationstid (min)</b>	<b>Rapifen bolusdos iv</b>	
	<b>mikrog/kg</b>	<b>ml/70 kg</b>

10–30	20–40	3–6
30–60	40–80	6–12
> 60	80–150	12–20

Om ingreppet tar längre kan analgesin vid behov upprätthållas med ytterligare 15 mikrog/kg (2 ml/70 kg) injektioner. För att undvika postoperativ andningsdepression ska ytterligare injektioner av Rapifen inte ges under de sista 10 minuterna av operationen. Optimal analgesi och stabilt autonomt tillstånd och blodcirkulationen upprätthålls när Rapifen-administrering fortsätts med infusion efter den individuella initialdosen. Infusionshastigheten 1 mikrog/kg/min (0,14 ml/70 kg/min) anpassas till patientens reaktioner och efter smärtsamhet av kirurgisk stimulus. Infusion av Rapifen bör avbrytas 5 till 10 minuter före beräknat operationslut. En liten tilläggdos eller en tillfällig ökning i infusionshastigheten kan ges vid smärtreningar.

Underhållsdosen bör vara större när Rapifen används utan lustgas och/eller annat inhalationsanestetikum.

#### *Särskilda populationer*

##### *Pediatrik population*

Kardiopulmonär status samt smärtnivå hos det nyfödda barnet bör övervakas och alfentanildosen bör anpassas efter svaret.

Utrustning för assisterad ventilation bör finnas tillgänglig för användning hos barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barnen andas spontant.

#### **Dosrekommendationer för pediatrika patienter**

<b>Balanserad anestesi för nyfödda (0–27 dagar)</b>		
	<b>Induktion</b>	<b>Upprätthållning</b>
Assisterad ventilation	8–20 mikrog/kg	0,1–1 mikrog/kg/min
<b>Balanserad anestesi för spädbarn (28 dagar – 23 månader)</b>		
	<b>Induktion</b>	<b>Upprätthållning</b>
Spontanandning	3–5 mikrog/kg med 2–3 minuters intervaller	0,5 mikrog/kg/min, och vid behov ytterligare en bolus av 3–5 mikrog/kg
Assisterad ventilation	10–20 mikrog/kg	0,5–2 mikrog/kg/min
<b>Balanserad anestesi för barn (2–11 år)</b>		
	<b>Induktion</b>	<b>Upprätthållning</b>
Assisterad ventilation	10–20 mikrog/kg	5–10 mikrog/kg bolus vid behov eller 0,5–2 mikrog/kg/min (vid kombination med ett intravenöst anestetikum rekommenderas en doshastighet på ca 1 mikrog/kg/min.)
<b>Ungdomar (12–17 år)</b>		
	<b>Induktion</b>	<b>Upprätthållning</b>
	Hos ungdomar är alfentanils farmakokinetik densamma som hos vuxna och därför kan dosrekommendationer för vuxna följas.	

Nyfödda (0–27 dagar): Det finns mycket stora skillnader i farmakokinetiken hos nyfödda, särskilt hos prematura barn. Clearance och proteinbindning är lägre än hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna, och följaktligen kan en lägre dos av Rapifen behövas. Kardiopulmonär status och smärtnivå av nyfödda bör övervakas och dosen av Rapifen bör titreras efter svaret.



Spädbarn (28 dagar – 23 månader): Clearance hos spädbarn kan vara större än hos vuxna. Infusionshastigheten av Rapifen kan behöva ökas under upprätthållningsfasen jämfört med infusionshastigheten hos ungdomar och vuxna.

Barn (2–11 år): Clearance hos barn kan vara större, och infusionshastigheten kan behöva ökas jämfört med infusionshastigheten hos ungdomar och vuxna.

Ungdomar (12–17 år): Hos ungdomar är Rapifens farmakokinetik liknande den hos vuxna och ingen särskild dosrekommendation behövs.

När Rapifen ges till nyfödda och mycket unga barn kan risken för andningskomplikationer och muskelrigiditet vara högre. De nödvändiga försiktighetsåtgärderna beskrivs i avsnitt 4.4.

#### *Äldre och svaga patienter*

Den initiala dosen till äldre (> 65 år) och svaga patienter bör vara reducerad. Effekten av den initiala dosen bör tas med i beräkningen av tilläggsdoser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot alfentanil, andra opioidanalgeter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Andningsdepression*

Liksom andra potenta opioider orsakar alfentanil dosberoende andningsdepression.

Andningsdepression kan upphävas med en specifik opioidantagonist (naloxon). Ytterligare doser kan behöva ges senare, eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av antagonisten. Djup analgesi kan vara associerad med betydande andningsdepression och medvetslöshet, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienterna ska därför stå kvar under lämplig övervakning och återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas till hands.

Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO<sub>2</sub> och således påverka andningen postoperativt.

#### *Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel, särskilt bensodiazepiner eller liknande läkemedel:*

Samtidig användning av Rapifen och sedativa läkemedel, liksom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan orsaka sederig, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel bara till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att samtidigt administrera Rapifen och sederande läkemedel, ska lägsta effektiva dos förskrivas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienten ska noggrant övervakas beträffande tecken och symtom på andningsdepression och sederig. Det är också viktigt att informera patienten och dess anhöriga om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

#### *Muskelrigiditet*

Alfentanil kan orsaka muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna. Detta kan dock förhindras med följande åtgärder: långsam iv-injektion (vanligtvis tillräckligt vid användning av låga doser), premedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappnande medel.

Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan förekomma.

#### *Hjärtsjukdom*

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan inträffa om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika, eller om alfentanil kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel.

Bradykardi kan behandlas med atropin.

#### *Särskilda doseringsförhållanden*

Opioider kan framkalla hypotoni, framför allt hos hypovolemiska patienter, i vilket fall lämpliga åtgärder bör vidtas för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck.

Snabba bolusinjektioner av opioider bör undvikas till patienter med nedsatt cerebral cirkulation eller risk för ökat cerebralt tryck. Hos denna patientgrupp har en övergående sänkning av medelartärtrycket varit associerad med kortvarig reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller är opioidmissbrukare kan behöva högre doser än normal.

Doseringen bör minskas hos äldre och försvagade patienter. Som med andra opioider bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreoos, lungsjukdom, minskad respiratorisk reserv, alkoholism och nedsatt lever- eller njurfunktion. Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

#### *Tolerans och störning av opioidanvändning (missbruk och beroende)*

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom (Opioid use disorder, OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

#### *Abstinenssyndrom hos nyfödda*

Vid opioidbehandling under graviditeten och hos nyfödda kan opioider orsaka utsättningssymtom hos det nyfödda barnet (se Graviditet, avsnitt 4.6).

#### *Opioidinducerad hyperalgesi*

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på opioider, särskilt när de används i höga doser eller kontinuerligt, där det finns en ökning av smärta trots stabil eller ökad opioidexponering. Den skiljer sig från tolerans, där högre doser av opioider krävs för att uppnå samma analgetiska effekt eller för att behandla återkommande smärta. Symtom på opioidinducerad hyperalgesi inkluderar ökad smärta, generaliserad smärta (d.v.s. smärta som inte är relaterad till ett specifikt område) eller smärta orsakad av vanliga (vanligtvis icke-smärtsamma) stimuli (allodyni) utan tecken på sjukdomsprogression. Opioiddosen ska minskas eller användningen av läkemedlet bör gradvis fasas ut om möjligt vid misstanke om opioidinducerad hyperalgesi.

#### *Pediatrik population*

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna när Rapifen administreras till nyfödda och mycket små barn jämfört med användning hos äldre barn och vuxna. På grund av detta bör yngre pediatrika patienter övervakas direkt efter att administreringen av Rapifen påbörjats. Utrustning för assisterad ventilation bör finnas tillgänglig för användning hos barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barn andas spontant.

Om Rapifen administreras till nyfödda och yngre spädbarn bör samtidig användning av ett muskelrelaxerande medel övervägas på grund av risken för muskelrigiditet. Alla barn bör övervakas tillräckligt länge efter att behandlingen med Rapifen avslutats för att säkerställa att barnet åter kan andas spontant.

Farmakokinetiken hos nyfödda varierar och därför kan en lägre dos Rapifen krävas. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen av Rapifen anpassas efter hur barnet svarar på behandlingen (se avsnitt 4.2).

För Rapifen 2 ml ampull: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vill säga väsentligen ”natriumfritt”.

För Rapifen 10 ml ampull: Detta läkemedel innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Läkemedel som påverkar effekten av alfentanil*

##### *Centrala nervsystemets (CNS)-dämpande medel*

Barbiturater, bensodiazepiner eller närbesläktade läkemedel, neuroleptika, allmänbedövande medel och andra icke-selektiva CNS-hämmare (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider. När patienterna har fått sådana läkemedel bör dosen av Rapifen vara lägre än normalt. På grund av den additiva CNS-depressiva effekten ökar samtidig användning av opioider och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel, risken för andningsdepression, svår sedering, koma och dödsfall. Dosering och varaktighet av samtidig behandling bör begränsas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdos, andningsdepression och dödsfall.

##### *Cytokrom P450 3A4-enzym (CYP3A4) hämmare*

Alfentanil metaboliseras huvudsakligen av enzymet cytokrom P450 3A4. *In vitro*-data tyder på att potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) kan hämma metabolismen av alfentanil. Humanfarmakokinetiska data tyder på att flukonazol, vorikonazol, erytromysin, diltiazem och cimetidin (kända cytokrom P450 3A4-enzymhämmare) hämmar metabolismen av alfentanil. Då kan risken för långvarig eller fördröjd andningsdepression vara ökad. Samtidig behandling med dessa läkemedel kräver särskild observation av patienten, och särskilt kan det vara nödvändigt att sänka dosen av Rapifen.

##### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Det rekommenderas vanligen att MAO-hämmare sätts ut 2 veckor före kirurgiska ingrepp eller andra ingrepp som kräver anestesi.

##### *Serotonerga läkemedel*

Samtidig administrering av alfentanil och ett serotonergt medel såsom SSRI-läkemedel, SNRI-läkemedel eller MAO-hämmare kan öka risken för ett potentiellt livshotande serotonin syndrom.

##### *Alfentanils inverkan på andra läkemedel*

Efter administrering av Rapifen bör dosen av andra CNS-dämpande läkemedel minskas. Detta är särskilt viktigt efter kirurgiska ingrepp, eftersom djup analgesi åtföljs av markant andningsdepression som kan fortsätta eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-dämpande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel under denna period kan oproportionerligt öka risken för andningsdepression (se avsnitt 4.4).

##### *Effekt av alfentanil på metabolismen av andra läkemedel*

När propofol används i kombination med alfentanil är blodkoncentrationen av propofol 17 % högre än utan alfentanil. Samtidig användning av alfentanil och propofol kan kräva dossänkning av alfentanil.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Fastän inga teratogena eller akuta embryotoxiska effekter har observerats vid djurförsök, är

uppgifterna om alfentanil otillräckliga för att utvärdera dess effekter på människor tillförlitligt. Se avsnitt 5.3 (Prekliniska säkerhetsuppgifter). Därför bör de potentiella riskerna och fördelarna med alfentanilbehandling hos gravida patienter noggrant övervägas innan läkemedlet administreras.

Användning av opioider under graviditet kan leda till neonatalt opioidberoende och därmed neonatalt abstinenssyndrom.

Intravenös administrering av Rapifen under förlossning (inklusive kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom det passerar placenta och kan förlama den nyföddas spontanandningen. Om Rapifen ändå administreras måste utrustning för assisterad ventilation finnas omedelbart tillgängligt vid behov. En opioidantagonist till barnet måste alltid finnas till hands. Halveringstiden för opioidantagonisten kan vara kortare än halveringstiden för alfentanil och därför kan upprepad administrering av opioidantagonisten vara nödvändig.

#### Amning

Alfentanil kan passera över i bröstmjolk. Amning eller användning av utsöndrad mjolk rekommenderas därför inte förrän 24 timmar efter behandling med alfentanil.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner under minst 24 timmar efter administrering av Rapifen.

### 4.9 Biverkningar

Rapifens säkerhet utvärderades i 18 kliniska studier med 1 157 patienter. Rapifen administrerades som anestetiskt induktionsmedel eller som analgetiskt/anestetiskt adjuvans för regional anestesi eller narkos till korta, medellånga och långa operationer. Patienterna fick minst en dos Rapifen och säkerhetsdata från dem samlades in. Baserat på sammanslagna data från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna ( $\geq 5\%$  incidens) (incidensen angiven inom parentes) illamående (17%), kräkningar (14%), apné (8,6%), rörelsestörning (7,9%) och bradykardi (5,4%).

Följande tabell listar de biverkningar som rapporterats med Rapifen i kliniska prövningar och efter marknadsföring, såväl som de biverkningar som beskrevs ovan. Frekvensen anges enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar**

Organsystem	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					Hypersensitivitet, (inklusive anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion och urtikaria)
Psykiska störningar		Eufori		Agitation, gråt	Desorientering

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Rörelsestörning, yrsel, sedation, dyskinesi	Huvudvärk, somnolens, avsaknad av reaktion på stimuli		Medvetandeförlust (postoperativ period), krampanfall, myokloni
<b>Ögon</b>		Synstörning			Mios
<b>Hjärtat</b>		Bradykardi, takykardi	Arytmi, minskad hjärtfrekvens		Hjärtstillestånd
<b>Blodkärl</b>		Hypotoni, hypertoni, sänkt blodtryck, höjt blodtryck		Vensmärta	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Apné	Hicka, hyperkapni, laryngospasm, andningsdepression (även med dödsfall)	Bronkospasm, näsblödning	Andningsstillestånd, hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, kräkningar				
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Allergisk dermatit, hyperhidros	Pruritus	Erytem, hudutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskelrigiditet			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Frossa, smärta vid injektionsstället, trötthet	Smärta		Pyrex
<b>Skador och förgiftningar</b>		Smärta vid behandling	Postoperativ agitation, luftvägskomplikationer vid anestesi, postoperativ konfusion	Neurologiska komplikationer vid anestesi, komplikationer vid behandling, komplikationer vid endotrakeal intubering	

### *Pediatrik population*

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara liknande de hos vuxna, med följande undantag:

Lätt till måttlig muskelrigiditet har ofta observerats hos nyfödda, dock har endast ett litet antal nyfödda inkluderats i de kliniska studierna.

Svår rigiditet och krampartade ryckningar kan inträffa i mindre vanliga fall och kan åtföljas av övergående nedsatt andningsförmåga, särskilt vid höga doser Rapifen eller vid snabb intravenös injektionshastighet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom och tecken*

Överdoser av Rapifen manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna. Andningsdepression som kan variera i svårighetsgrad från bradypné till apné kan förekomma.

### *Behandling*

Om patienten har hypoventilation eller apné skall syrgas ges och andningen assisteras vid behov. En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, bör användas enligt indikation för att kontrollera andningsdepressionen, vilket dock inte utesluter användning av andra mer omedelbara motåtgärder. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan därför behövas.

Om andningsdepression förknippas med muskelrigiditet kan administrering av ett perifert verkande muskelavslappande medel underlätta symtomen.

Patienten bör observeras noggrant och tillräckligt vätskeintag och kroppsvärme bör bibehållas. Om hypotonin är allvarlig eller om den kvarstår länge, bör möjligheten för hypovolemi övervägas och i förekommande fall kontrolleras med lämplig parenteral vätsketillförsel.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Rapifen är en steril, konserveringsfri, isoton vattenlösning innehållande alfentanilhydroklorid.

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika, ATC kod: N01AH02.

Alfentanil är en potent, snabb- och kortverkande opioidanalgetikum som är kemiskt besläktad med fentanyl. Effekten av alfentanil börjar nästan omedelbart vid intravenös tillförsel, fyra gånger snabbare än effekten hos en ekvivalentalgetisk dos fentanyl. Maximal analgetisk och andningsdeprimerande effekt framträder inom 1 till 2 minuter (30 minuter hos morfin).

Effektens varaktighet hos alfentanil är endast en tredjedel av verkningstiden för en ekvivalentalgetisk dos fentanyl och den är klart dosproportionell. Infusionen är bättre lämpad för analgesi som ska vara mer än 60 minuter. Alfentanils dämpande effekt på andning och lungventilation är också kortvarigare än hos fentanyl. I de flesta fall varar analgesin längre än andningsdepressionen. Varaktigheten och graden av andningsdepression är dosrelaterad.

Höga doser av alfentanil (> 120 mikrog/kg) inducerar sömn och kan användas för narkosinduktion. Induktionen är jämn och smärtfri utan kardiovaskulära och hormonella stressgensvar på intubering.

Liksom andra opioidanalgeter kan alfentanil beroende på dos och infusionshastighet orsaka muskelrigiditet, eufori, mios och bradykardi.

Även höga doser (> 200 mikrog/kg) alfentanil har inte visat sig orsaka någon signifikant höjning av histaminnivåerna eller klinisk evidens för histaminfrisättning.

Återhämtningen efter administrering av alfentanil är vanligtvis snabb och jämn. Postoperativt illamående och kräkningar inträffar sällan.

Alla effekter av alfentanil kan upphävas med en specifik opioidantagonist, naloxon.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alfentanil är en syntetisk opioid med  $\mu$ -agonisteffekter och det används endast intravenöst.

### Distribution

De sekventiella distributionshalveringstiderna är 0,4–2,2 minuter och 8–32 minuter. Den snabba distributionen av alfentanil är till stor del baserad på dess låga joniseringsgrad (11 % vid pH 7,4). Rapporterade totala distributionsvolym är 1,27–4,81 l/kg (distributionsvolym i centrala kompartment) och 12,1 till 98,2 l/kg (steady state-distributionsvolym). Plasmaproteinbindningen hos alfentanil är cirka 92 %.

### Metabolism

Alfentanil metaboliseras främst i levern. Endast mindre än 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urinen. Metaboliter är inaktiva och 70–80 % elimineras vid urinen.

### Eliminering

Alfentanil elimineras snabbt efter intravenös administrering. Halveringstider för terminal eliminering är 83–223 minuter. Plasmaclearance hos patienter yngre än 40 år är i genomsnitt 356 ml/min och ökar med cirka 8 % på tio år efter 40 års ålder. Endast 1 % oförändrat alfentanil återfinns i urinen. När steady state har uppnåtts efter infusion förblir eliminationshalveringstiden oförändrad.

När administrering av läkemedlet har avslutats vaknar patienten snabbt utan efterverkningar av opioider.

### *Särskilda populationer*

#### *Pediatrisk population*

Data för användning hos barn är begränsad. Värderna för farmakokinetiska parametrar presenteras i följande tabell.

<b>Farmakokinetiska parametrar för alfentanil hos pediatrika patienter</b>			
	<b>t<sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)</b>	<b>Clearance (ml/kg/min)</b>	<b>V<sub>dss</sub> (l/kg)</b>
Prematura nyfödda (0–27 dagar) Gestationsålder 25–40 veckor, <b>n = 68</b>	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Fullgångna nyfödda (0–27 dagar) Gestationsålder: 35–41 veckor, <b>n = 18</b>	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Spädbarn och småbarn 28 dagar – 23 månader; <b>n = 34</b>	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Barn 2–11-år, <b>n = 32</b>	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Ungdomar 12–14-år, <b>n = 3</b>	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6

Obs: Data för nyfödda, spädbarn och barn redovisas som intervall av medelvärden.  
V<sub>dss</sub> = distributionsvolym vid steady state, t<sub>1/2 $\beta$</sub>  = halveringstid i eliminationsfas.

Proteinbindningen av alfentanil hos nyfödda är 75 % och ökar hos barn till 85 %.

Farmakokinetisk information för användning av alfentanil hos barn är begränsad. Alfentanil metaboliseras av enzymet CYP3A4. Aktiviteten av CYP3A4 är låg hos nyfödda och ökar efter födseln så att vid 1 månads ålder den är 30 till 40 % av nivån hos vuxna. CYP3A4-aktiviteten ökar ytterligare till 45 % vid 6 månader, 80 % vid 12 månader och når vuxennivåer vid 6 års ålder.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter intravenös administrering av en engångsdos på 50 µg/kg är den terminala halveringstiden signifikant längre hos patienter med levercirros jämfört med kontroller. Distributionsvolymen förblir densamma. Den fria fraktionen av alfentanil ökar hos patienter med levercirros till 18,5 %, jämfört med 11,5 % hos kontroller. Denna ökning av den fria fraktionen tillsammans med en minskning i clearance från 3,06 ml/min/kg hos kontroller till 1,60 ml/min/kg hos patienter med levercirros, leder till en förlängd och mer uttalad effekt av alfentanil (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Distributionsvolymen och clearance av den fria fraktionen är likartad hos patienter med nedsatt njurfunktion och friska kontroller. Den fria fraktionen alfentanil hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar från 12,4 till 19 % jämfört med 10,3 till 11 % hos kontroller. Detta kan leda till ökning av den kliniska effekten av alfentanil (se avsnitt 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska effekter observerades vid mycket högre doser än den maximala humana dosen och därför är deras kliniska relevans av ringa betydelse.

Resultaten av engångs- och upprepade dostoicitetstudier, reproduktionstudier, gentoicitetstudier och andra specifika studier visade att alfentanil tolererades väl och hade en hög säkerhetsmarginal jämfört med ED<sub>50</sub>-värdet hos djur och de olika studerade kliniska doserna. Toxicitet och mortalitet observerades i allmänhet i dessa djurmodeller endast vid höga doser som var över det rekommenderade kliniska dosintervallet (2,6–83 gånger), eller på grund av en ökning av produktens farmakologiska effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år  
Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

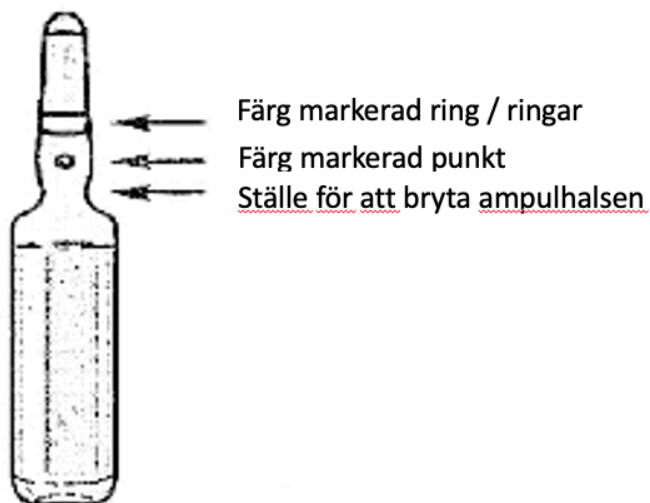
### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasampull, typ I  
5 x 2 ml  
5 x 10 ml

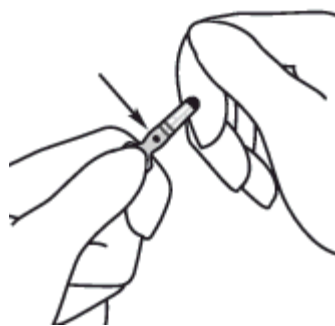


## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rapifen 0,5 mg/ml injektionsvätska kan blandas med natriumklorid- eller glukosinfusioner. Lösningarna ska användas omedelbart. Använd handskar vid öppning av ampullen.



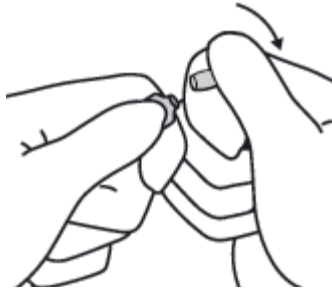
Håll ampullen mellan tummen och pekfingeret så att ampulltoppen är fri.



Håll ampulltoppen med den andra handen med pekfingeret mot ampullhalsen och tummen på den färgade pricken och på den färgade ringen/ringar.



Håll tummen på pricken och bryt halsen på ampullen med en distinkt rörelse. Håll samtidigt med den andra handen stadigt i den nedre delen av ampullen.



Vid oavsiktlig hudexponering bör det drabbade området sköljas med vatten. Undvik användning av tvål, alkohol och andra rengöringsmedel som kan orsaka kemisk eller fysisk skada på huden.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9427

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21 januari 1987 /5 juni 2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.03.2023