

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin 1 ml liuosta sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mikrogrammaa alfentaniilia.
Kukin 2 ml:n ampulli sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg alfentaniilia.
Kukin 10 ml:n ampulli sisältää alfentaniilihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg alfentaniilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium (ks. kohta 4.4.)

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 7,1 mg natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 35,4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuksen pH on 4,0–6,0.

Osmolaliteetti on noin 270–310 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alfentaniili Kalceksia käytetään aikuisille:

- analgeettina anestesian induktiossa ja/tai yleisanestesian ylläpitämiseen.

Alfentanil Kalceksia käytetään vastasyntyneille, imeväisikäisille, lapsille ja alle 18-vuoden ikäisille nuorille

- opioidianalgeettina hypnoottisen aineen kanssa anestesian induktioon
- opioidianalgeettina yleisanestesiassa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alfentaniilin annostus on yksilöitävä potilaan iän, ruumiinpainon, terveydentilan, perussairauksien, muiden lääkkeiden käytön sekä leikkauksen ja anestesian tyyppin mukaan.

Aikuiset potilaat

Tavanomainen suositeltu annostusohjelma on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Tavanomainen suositeltu annostusohjelma

<i>Aikuiset</i>	<i>Aloituseros</i>	<i>Lisäannos</i>
Spontaani hengitys	500 mikrog (1 ml)	250 mikrog (0,5 ml)
Avustettu ventilaatio	30–50 mikrog/kg	15 mikrog/kg

- *Lyhytkestoiset toimenpiteet ja polikliininen kirurgia*

Spontaanisti hengittäville potilaille aloitusbolus tulee antaa hitaasti, noin 30 sekunnin aikana (laimentaminen on ehkä tarpeen).

Kun aikuiselle, esilääkitsemättömälle potilaalle on annettu laskimoon 500 mikrog (1 ml) alfentaniilia, voidaan olettaa, että sen vaikutus saavuttaa huippunsa 90 sekunnissa ja analgeettinen vaikutus kestää 5-10 minuuttia.

- *Keskipitkäkestoiset ja pitkäkestoiset toimenpiteet*

Voimakkaammat kipuärsytysjaksot voidaan hoitaa toistetuilla 250 mikrog (0,5 ml) alfentaniiliannoksilla. Pidempikestoiset toimenpiteet vaativat lisäannostelua.

Viimeinen alfentaniiliannos avustettua ventilaatiota saaville potilaille tulee antaa viimeistään 10 minuuttia ennen leikkauksen loppua postoperatiivisen hengityslaman välttämiseksi.

Pidempikestoisissa toimenpiteissä avustettua ventilaatiota saaville potilaille voidaan antaa alfentaniilia infuusiona nopeudella 0,5-1 mikrog/kg/minuutti. Riittävät alfentaniilin plasmapitoisuudet voidaan saavuttaa nopeasti vain, jos tätä infuusiota edeltää 50-100 mikrog/kg latauseros, joka annetaan boluksena tai 10 minuutin kestoisena nopeana infuusiona.

Pienemmät annokset saattavat olla riittäviä, esimerkiksi silloin, kun anestesian lisänä käytetään muita lääkkeitä.

Infuusio on lopetettava viimeistään 30 minuuttia ennen leikkauksen arvioitua päättymistä.

Infuusionopeuden lisääminen sattaa pitkittää toipumista. Anesteetin lisänä, mikäli se on tarpeen kipuärsytysjaksojen aikana, on parhaita antaa ylimääräisiä boluserosia alfentaniilia (500 mikrog - 1 mg, vastaten 1-2 ml) tai alhaisia pitoisuuksia haihtuvaa ainetta lyhyinä jaksoina.

Vaikeasti palovammaisille potilaille on esim. sidosten vaihtamisen yhteydessä annettu latauseros 18-28 mikrog/kg/min jopa 30 minuutin ajan ilman mekaanisen ventilaation tarvetta.

Sydänleikkauksissa, joissa alfentaniilia on käytetty ainoana anesteettina, sitä on käytetty annoksilla 12-50 mg/tunti.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Välineet hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla kaikenikäisille lapsille, myös spontaanisti hengittäville lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Lääkkeen käytöstä lapsilla, etenkin 1-12 kk:n ikäisillä, on vain rajoitetusti tietoa (ks. kohta 5.2).

- Vastasyntyneet (0-27 vrk): Farmakokinetiikka vastasyntyneillä vauvoilla, etenkin keskosina syntyneillä, on hyvin vaihteleva. Puhdistuma ja sitoutuminen proteiineihin ovat vähäisempiä, joten pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen. Vastasyntyneiden tilaa on seurattava tarkasti, ja alfentaniiliannos on titrattava vasteen mukaan.

- Imeväis- ja taaperoikäiset (28 vrk-23 kk): Puhdistuma saattaa olla suurempi imeväisillä ja taaperoikäisillä lapsilla kuin aikuisilla. Alfentaniilin infuusionopeutta saatetaan joutua lisäämään analgesian ylläpitämiseksi.
- Lapset (2-11-vuotiaat): Puhdistuma saattaa olla hieman suurempi lapsilla, joten infuusionopeutta saatetaan joutua lisäämään.
- Nuoret: Alfentaniilin farmakokinetiikka on nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla eivätkä erityiset annossuosituksot ole tarpeen.

Annossuosituksot pediatrisille potilaille

Pieniä lapsia koskevien annossuositusten antaminen on vaikeaa, koska heidän vasteessaan alfentaniilille on suuria vaihteluita. Vanhemmille lapsille tarkoituksenmukaiseksi annokseksi katsotaan bolusannos 10-20 mikrog/kg anestesian induktioon (eli propofolin tai inhalaatioanesteetin lisänä) tai analgeettina. Lisäboluksia 5-10 mikrog/kg alfentaniilia voidaan antaa tarkoituksenmukaisin väliajoin.

Alfentaniilia voidaan antaa lapsille analgesian ylläpitämiseen leikkauksen aikana infuusionopeudella 0,5-2 mikrog/kg/min. Annosta on suurennettava tai pienennettävä kunkin potilaan tarpeiden mukaan. Kun valmistetta annetaan yhdessä laskimonsisäisen anestesia-aineen kanssa, suositeltava annos on noin 1 mikrog/kg/min.

Hengityskomplikaatioiden ja lihasjäykkyyden riski saattaa olla suurempi, kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja hyvin pienille lapsille. Tarvittavat varotoimet on selostettu kohdassa 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Pienemmät annokset voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.4, Erityistä huomioitavaa annostelussa, ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Alfentaniilin puhdistuma ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Vapaa fraktio on kuitenkin suurempi, ja siksi pienemmät annokset voivat olla tarpeen (ks. kohta 4.4, Erityistä huomioitavaa annostelussa, ja kohta 5.2).

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat

Iäkkäiden (> 65-vuotiaat) ja huonokuntoisten potilaiden aloitusannoksen on oltava tavanomaista pienempi. Aloitusannoksen vaikutus on otettava huomioon määritettäessä lisäannoksia.

Potilaat, joilla on samanaikainen komorbiditeetti

Alfentaniili tulee titrata varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- kontrolloimaton kilpirauhasen vajaatoiminta
- keuhkosairaus, erityisesti jos hengitysreservi on vähentynyt
- alkoholismi tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista tarkkailua.

Antotapa

Laskimoon.

Alfentaniil Kalceks annetaan bolusinjektiona (lyhytkestoiset toimenpiteet) tai lisäannoksilla täydennettävänä boluksena tai infuusiona (pitkäkestoiset kivuliaat toimenpiteet).

Alfentaniilin saavat antaa vain yleisanestesia-aineiden antamiseen ja voimakkaiden opioidien hengitysvaikutuksiin perehtyneet henkilöt.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille opioideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Hengityslama on annosriippuvaista ja se voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (naloksoni). Naloksonia saatetaan tarvita useita annoksia, sillä hengityslama voi kestää opioidiantagonistin vaikutusta pidempään. Syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama ja tajunnan menetys, joka voi jatkua tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Tästä syystä potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa. Elvytyslaitteiden ja opioidiantagonistien on oltava valmiina saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan CO₂-vastetta ja vaikuttaa siten postoperatiiviseen hengitykseen.

Lihäsjäykkyys

Lihäsjäykkyyttä, joka voi ulottua myös rintakehän lihaksiin, voi esiintyä ja se voi johtaa hengityslamaan. Tämä voidaan välttää antamalla lääke hitaana injektiona laskimoon (yleensä riittävä keino pienien annosten yhteydessä), antamalla esilääkityksenä bentsodiatsepiineja ja käyttämällä lihasrelaksantteja. Ei-epileptisiä (myo)kloonisia lihassupistuksia saattaa esiintyä.

Myasthenia gravis

Alfentaniili voi aiheuttaa lihäsjäykkyyttä laskimoon antamisen jälkeen, ja tällöin on tarpeen käyttää lihasrelaksantteja. Sen vuoksi alfentaniilia ei saa käyttää myasthenia gravis -potilaille, sillä lihasrelaksanttien käyttö ei sovi näille potilaille.

Sydänsairaus

Sydämen harvalyöntisyyttä ja mahdollinen sydämenpysähdys voi ilmetä, jos potilaalle on annettu liian pieni annos antikolinergia tai jos alfentaniilia annetaan yhdessä ei-vagolyyttisten lihasrelaksanttien kanssa. Sydämen harvalyöntisyyttä voidaan hoitaa atropiinilla.

Erityistä huomioitavaa annostelussa

Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota erityisesti hypovoleemisilla potilailla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Induktioannoksia on säädettävä, ja ne tulee antaa hitaasti sydämen ja verenkiertoelimistön toiminnan lamaantumisen välttämiseksi. Vakaata valtimopainetta on ylläpidettävä asianmukaisin toimin.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kallon ja aivojen vamma ja kohonnut kallonsisäinen paine. Opioidien bolusannoksen nopeaa injisoimista on vältettävä potilailla, joiden aivojen verenvirtaus on heikentynyt. Tällaisilla potilailla ohimenevään valtimopaineen laskuun voi liittyä lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Alfentaniili tulee titrata varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- kontrolloimaton kilpirauhasen vajaatoiminta
- keuhkosairaus, erityisesti jos hengityreservi on vähentynyt
- alkoholismi tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista postoperatiivista tarkkailua.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ahtauttava keuhkosairaus tai hengityslama (jos potilasta ei ventiloida).

Potilaita on neuvottava keskeyttämään monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät 2 viikkoa ennen leikkausta (ks. kohta 4.5).

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva annostelu voi aiheuttaa toleranssia, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä. Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen väärinkäyttö 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).

Alfentaniili voi aiheuttaa riippuvuutta kemiallisen rakenteensa ja morfiinia muistuttavien ominaisuuksien vuoksi. Kun alfentaniilia annetaan ainoastaan leikkauksen aikana (aiotulla tavalla) anestesia-aineena, riippuvuutta ei ole odotettavissa.

Iäkkäät potilaat

Annosta tulee pienentää, kun kyseessä ovat iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kun alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja hyvin pienille lapsille, hengityskomplikaatioiden riski saattaa olla suurempi verrattuna isompiin lapsiin ja aikuisiin. Tästä syystä pienempien lasten tarkkailu on aloitettava heti, kun alfentaniilin antaminen aloitetaan. Välineet hengityksen avustamiseen on oltava saatavilla kaikenikäisille lapsille, myös spontaanisti hengittävälle lapsille tehtävien lyhytkestoisten toimenpiteiden yhteydessä.

Jos alfentaniilia annetaan vastasyntyneille ja imeväisikäisille, on harkittava lihasrelaksanttien samanaikaista käyttöä alfentaniilin kanssa, koska on olemassa lihasjäykkyyden riski. Kaikkia lapsia on tarkkailtava riittävän pitkään alfentaniilihoidon päättymisen jälkeen, jotta varmistetaan spontaanin hengityksen palautuminen.

Pienempi alfentaniiliannos saattaa olla tarpeen vastasyntyneille, koska farmakokinetiikka on vaihteleva. Vastasyntyneitä on tarkkailtava huolellisesti, ja alfentaniiliannos on titrattava lapsen vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Jos liuosta annetaan suurina määrinä (esim. yli 6,5 ml, mikä vastaa yli 1 mmol natriumia), seuraavat seikat on otettava huomioon: Tämä lääkevalmiste sisältää 3,54 mg natriumia yhtä luoksen millilitraa kohden, mikä vastaa 0,18 %:a WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäissaannista, 2 g natriumia päivässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus alfentaniiliin

Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit, antipsykootit (neuroleptit), yleisanestesia-aineet ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) voivat voimistaa opioidien hengitystä lamaavaa vaikutusta.

Kun potilas on saanut tällaisia lääkkeitä, alfentaniili on annettava tavallista pienempänä annoksena. Vastaavasti keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostuksen on oltava pienempi alfentaniilin antamisen jälkeen.

Alfentaniilin samanaikainen käyttö spontaanisti hengittävälle potilaille voi lisätä hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.

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

CYP3A4:n estäjät (sytokromi P450 3A4 -entsyymi)

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. In vitro -tiedot viittaavat siihen, että potentit sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää alfentaniilin metaboliaa. Farmakokineettiset tiedot ihmisiltä viittaavat siihen, että flukonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi ja simetidiini (tunnettuja sytokromi P450 3A4 -entsyymin estäjiä) estävät alfentaniilin metaboliaa. Näiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi myös lisätä pitkittyneen tai myöhemmin alkavan hengityslaman riskiä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti. Alfentaniiliannoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

MAO:n estäjät tulee keskeyttää kaksi viikkoa ennen kirurgisia tai anesteettisia toimenpiteitä (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkkeet

Alfentaniilin anto samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kanssa voi lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä. Serotonergisiin lääkkeisiin kuuluvat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät.

Alfentaniilin vaikutus muihin lääkkeisiin

Alfentaniilin antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostusta tulee pienentää. Se on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, sillä syvään analgesiaan saattaa liittyä merkittävä hengityslama, joka voi jatkua tai alkaa uudelleen leikkauksen jälkeisenä aikana. Jos tänä aikana annetaan keskushermostoa lamaavaa lääkettä, esim. bentsodiatsepiinia, hengityslaman riski voi nousta suhteettomasti.

Alfentaniilin vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan

Kun propofolia käytetään yhdessä alfentaniilin kanssa, propofolin pitoisuus veressä on 17 % suurempi kuin ilman alfentaniilia. Alfentaniilin ja propofolin samanaikainen käyttö saattaa edellyttää pienempää alfentaniiliannosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Siitä huolimatta, että teratogeenisiä tai akuutteja embryotoksisia vaikutuksia ei ole havaittu eläinkokeissa, saatavilla olevat tiedot eivät riitä haittojen arviointiin ihmisellä. Siksi on välttämätöntä harkita tarkoin mahdolliset riskit ja hyödyt ennen Alfentaniil Kalceksin antoa raskaana oleville potilaille.

Alfentaniil Kalceksia ei suositella annettavaksi laskimoon synnytyksen (eikä keisarinleikkauksen) aikana, koska se läpäisee istukan ja saattaa lamata vastasyntyneen spontaania hengitystä. Jos Alfentaniil Kalceksia kuitenkin annetaan, hengityksen avustamisen välineiden on oltava välittömästi saatavilla sen varalta, että äiti ja lapsi tarvitsevat ventilaatiota. Lapselle on aina oltava saatavissa opioidiantagonisti. Opioidiantagonistin puoliintumisaika saattaa olla alfentaniilin puoliintumisaikaa lyhyempi. Tästä syystä opioidiantagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Alfentaniili erittyy rintamaitoon. Siksi rintaruokinta tai kerätyn rintamaidon käyttö ei ole suositeltavaa ensimmäisten 24 tunnin aikana alfentaniilin antamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa alfentaniilin vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alfentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on suositeltavaa olla ajamatta tai käyttämättä koneita vähintään 24 tunnin ajan alfentaniilin antamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Alfentaniilin turvallisuutta arvioitiin 18 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 157 tutkittavaa. Alfentaniilia annettiin anestesian induktioon tai analgeettina / anesteettisena lisälääkkeenä paikallisessa

tai yleisanestesiassa lyhytkestoissa, keskipitkissä ja pitkäkestoissa kirurgisissa toimenpiteissä. Tutkittavat saivat vähintään yhden alfentaniiliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot.

Näiden tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) olivat pahoinvointi (17,0 %), oksentelu (14,0 %), hengityskatkos (8,6 %), poikkeavat tahdonalaiset liikkeet (7,9 %) ja bradykardia (5,4 %).

Seuraavassa taulukossa esitetään alfentaniilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu joko kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktoidi reaktio, urtikaria
Psyykkiset häiriöt Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Euforia Levottomuus, itkuisuus Ajan ja paikan tajun hämärtyminen
Hermosto Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Liikehäiriöt, heitehuimaus, tokkuraisuus, dyskinesia Päänsärky, uneliaisuus, reagoimattomuus ärsykkeisiin Tajunnanmenetys (leikkauksen jälkeen), kouristukset, myoklonus
Silmät Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Näköhäiriöt Mioosi
Sydänsairaudet Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Bradykardia, takykardia Rytmihäiriö, alentunut sydämen syketiheys Sydämenpysähdys
Verisuonisto Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hypotensio, hypertensio Laskimokipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hengityskatkos Hikka, veren liiallinen hiilidioksidipitoisuus,

<p>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</p>	<p>kurkunpään kouristus, hengityslama (myös kuolemaan johtanut)</p> <p>Bronkospasmi, nenäverenvuoto</p> <p>Hengityspysähdys, yskä</p>
<p>Ruoansulatuselimistö</p> <p>Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)</p>	<p>Pahoinvointi, oksentelu</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudος</p> <p>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</p>	<p>Allerginen ihottuma, liikahikoilu</p> <p>Kutina</p> <p>Punoitus, ihottuma</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos</p> <p>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p>	<p>Lihäsjäykkyys</p>
<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</p> <p>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</p>	<p>Vilunväristykset, injektiokohdan kipu, väsymys</p> <p>Kipu</p> <p>Kuume</p>
<p>Vammat ja myrkytykset</p> <p>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p>	<p>Toimenpiteeseen liittyvä kipu</p> <p>Leikkauksenjälkeinen levottomuus, anestesian aiheuttamat hengitysteiden komplikaatiot, leikkauksenjälkeinen sekavuus</p> <p>Anestesian aiheuttamat neurologiset komplikaatiot, toimenpidekomplikaatiot, intubaation aiheuttamat henkitorven komplikaatiot</p>

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten odotetaan olevan esiintyvyydeltään, luonteeltaan ja vaikesasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavia haittavaikutuksia:

Vastasyntyneillä on havaittu usein lievää tai keskivaikeaa lihasjäykkyyttä, vaikka kliinisissä tutkimuksissa oli mukana vain pieni joukko vastasyntyneitä. Vaikeaa jäykkyyttä ja nykimistä voi esiintyä harvemmin, ja siihen saattaa liittyä ventilaation tilapäistä heikkenemistä, etenkin suurten alfentaniilannosten 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Alfentaniilin yliannos ilmenee lääkkeen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Eriasteista hengityslamaa saattaa esiintyä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella hengitystaaajuuden harvenemisesta hengityskatkokseen.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee hypoventilaatiota tai hengityskatkos, hänelle annetaan happea ja hengitystä tuetaan tai kontrolloidaan tarpeen mukaan. Spesifistä opioidiantagonistia, kuten naloksonia, käytetään tarpeen mukaan kontrolloimaan hengityslamaa. Tämä ei kuitenkaan sulje pois muiden, välittömämpien toimenpiteiden käyttöä. Hengityslama saattaa kestää kauemmin kuin antagonistin vaikutus. Tämän vuoksi saattaa olla tarpeen antaa lisäannoksia antagonistia.

Jos hengityksen lamaanumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen anto laskimoon saattaa olla tarpeellista hengityksen tukemiseksi tai kontrolloimiseksi. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja on huolehdittava ruumiinlämmön ylläpidosta ja riittävästä nesteen saamisesta. Jos hypotensio on vaikeaa tai jatkuu pitkään, on otettava huomioon hypovolemian mahdollisuus, joka on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidianestetit, ATC-koodi: N01AH02

Alfentaniili on tehokas ja 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.

Alfentaniilin vaikutuksen kesto on vain kolmasosa ekvianalgeettisesta fentanyyliannoksen vaikutuksen kestosta ja on selvästi suhteessa annoksen suuruuteen. Infuusio soveltuu paremmin yli 60 minuuttia kestäväksi tarkoitettuun analgesiaan. Myös alfentaniilin hengitystä ja keuhkoventilaatiota lamaava vaikutus on lyhyempi kuin fentanyyllillä. Useimmissa tapauksissa analgeettinen vaikutus kestää pitempään kuin hengityslama. Hengityslaman kesto ja vaikeusaste ovat riippuvaisia annoksen suuruudesta.

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

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

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

Alfentaniilin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Alfentaniili on synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia. Alfentaniilia käytetään ainoastaan laskimonsisäisesti.

Jakautuminen

Alfentaniilin nopea jakautuminen kudoksiin perustuu suurelta osalta sen alhaiseen ionisaatioasteeseen (11 %, kun pH on 7,4). Jakautuminen kudoksissa on rajallista: kokonaisjakautumistilavuus vaihtelee 0,4-1,0 l/kg, mikä on noin 10-25 % fentanylin kokonaisjakautumistilavuudesta.

Alfentaniilin rajallinen lipidiliukoisuus ja voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin (92 %) vaikuttavat sen rajalliseen jakautumistilavuuteen.

Biotransformaatio

Alfentaniili metaboloituu pääasiassa maksassa. Vain 1 % alfentaniilista erittyy muuttumattomana virtsaan. 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 vähenee noin 8 % jokaista vuosikymmentä kohti 40 ikävuoden jälkeen. Erittyminen on nopeaa: jakautumisen peräkkäiset puoliintumisaajat ovat 1–14 min, ja kokonaispuoliintumisaika on 90-111 min (aikaväli 50–150 min), mikä on monta kertaa lyhyempi kuin fentanyyllä tai sufentaniililla. Kun vakaa tila on saavutettu infuusiolla, eliminaation puoliintumisaika pysyy muuttumattomana. Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen potilas herää nopeasti ilman opioidin jälkivaikutuksia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista on vähän tietoja. Farmakokineettisten parametrien arvot esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 3 Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla.

Alfentaniilin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla.			
	t_{1/2β} (tuntia)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Vastasyntyneet keskoset (0–27 vrk) Gestaatioikä 25–40 viikkoa; n = 68	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet (0–27 vrk) Gestaatioikä: 35–41 viikkoa; n = 18	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Imeväis- ja taaperoikäiset 28 vrk–23 kk; n = 34	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Lapset 2–11-vuotiaat; n = 32	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Nuoret 12–14-vuotiaat; n = 3	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6

Huom: Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten tiedot on mainittu keskiarvojen vaihteluvälinä. CL = puhdistuma. Vd_{ss} = vakaan tilan jakautumistilavuus. t_{1/2β} = 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. Tämän jälkeen CYP3A4-entsyymin aktiivisuus suurenee siten, että 6 kuukauden iässä se on 45 % ja 12 kuukauden iässä 80 % aikuisilla esiintyvistä aktiivisuudesta, ja 6 vuoden iässä se on samalla tasolla kuin aikuisilla.

Maksan vajaatoiminta

Kun alfentaniilia annetaan kerta-annoksena 50 mikrog/kg laskimoon, terminaalinen puoliintumisaika kirroosipotilailla on merkittävästi pidempi kuin verrokkiryhmällä. Jakautumistilavuus pysyy muuttumattomana. Kirroosipotilailla alfentaniilin vapaan fraktion osuus kasvaa 18,5 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä on 11,5 %. Tämä vapaan fraktion osuuden suureneminen samalla, kun puhdistuma pienenee verrokkiryhmän arvosta 3,06 ml/min/kg kirroosipotilaiden arvoon 1,60 ml/min/kg, voimistaa alfentaniilin kliinistä vaikutusta (ks. kohdat 4.2 ja 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 %:iin, kun osuus verrokkiryhmässä on 10,3–11 %. Tämän seurauksena alfentaniilin kliininen vaikutus voi voimistua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Alfentaniilin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:n lämpötilassa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Laimennetun tai ensimmäistä kertaa avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml:n ja 10 ml:n värittömät hydrolyyttiset borosilikaattilasiset OPC ("one-point cut")-ampullit (tyyppi I). Ampullit ovat polyvinylikloridisuojakalvojen sisällä. Suojakalvot on pakattu kartonkipakkaukseen.

Pakkauskoot:

5 tai 10 x 2 ml:n ampullit

5 tai 10 x 10 ml:n ampullit

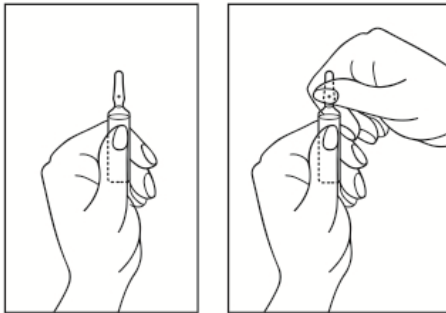
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Ohjeet laimennetun liuoksen käyttökuntoon saattamiseen:

- Tarkista ampulli silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.
- Käytä suojakäsineitä avatessasi ampullia.
- Avaa ampulli:
 - 1) Käännä ampullin värillinen pää ylöspäin. Jos liuosta on ampullin yläosassa, napauta sitä varoen sormella, jotta kaikki liuos valuu ampullin alaosaan.
 - 2) Käytä avaamiseen molempia käsiä: pitele yhdellä kädellä ampullin alaosaa ja katkaise ampullin yläosa toisella kädellä värillisestä päästä pois päin (ks. kuvat alla).



- Lääkevalmiste on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.
- Laimenna ampullin sisältö pitoisuuteen 25-80 mikrog/ml käyttäen jotakin seuraavista laimentimista:
 - 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
 - 5-prosenttinen glukoosiliuos
 - Ringerin laktaattiliuos.
- Kaikki käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.
- Jos valmistetta läikkyä vahingossa iholle, huuhtelee altistunut kohta vedellä. Vältä saippuan, alkoholin tai muiden puhdistusaineiden käyttöä, sillä ne voivat aiheuttaa kemiallisen tai fysikaalisen vaurion ihoon.

Laimennettu liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili, kun se on kosketuksessa laskimonsisäisten valmisteiden antoon yleisesti käytettyjen välineiden kanssa.

Kestoaika laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ASKALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36322

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.08.2023.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml lösning innehåller alfentanilhydroklorid motsvarande 500 mikrogram alfentanil.

Varje 2 ml-ampull innehåller alfentanilhydroklorid motsvarande 1 mg alfentanil.

Varje 10 ml-ampull innehåller alfentanilhydroklorid motsvarande 5 mg alfentanil.

Hjälpämne med känd effekt: natrium (se avsnitt 4.4)

Varje 2 ml-ampull innehåller 7,1 mg natrium.

Varje 10 ml-ampull innehåller 35,4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Lösningens pH är 4,0-6,0.

Osmolalitet är 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alfentanil Kalceks är avsett för vuxna:

- som ett analgetikum för induktion av anestesi och/eller för att upprätthålla generell anestesi.

Alfentanil Kalceks är avsett för nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar under 18 år

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen alfentanil ska anpassas individuellt med hänsyn till ålder, kroppsvikt, fysisk status, bakomliggande sjukdomstillstånd, användning av andra läkemedel samt typ av kirurgi och anestesi.

Vuxna patienter

Vanlig rekommenderad doseringsregim anges i tabell 1:

Tabell 1 Vanlig rekommenderad doseringsregim

<i>Vuxna</i>	<i>Initial</i>	<i>Som tillägg</i>
Spontan andning	500 mikrog (1 ml)	250 mikrog (0,5 ml)
Assisterad ventilation	30-50 mikrog/kg	15 mikrog/kg

- *Korta ingrepp och dagkirurgi*

Hos patienter som andas spontant ska den initiala bolusdosen ges långsamt under cirka 30 sekunder (spädning kan vara till hjälp).

Efter intravenös administrering hos ej premedicerade vuxna patienter kan 500 mikrogram (1 ml) alfentanil förväntas nå en maximal effekt inom 90 sekunder och att ge analgesi i 5-10 minuter.

- *Medellånga och långa ingrepp*

Perioder med mer smärtsam stimuli kan avhjälpas med upprepad administrering av 250 mikrogram (0,5 ml) alfentanil. Vid ingrepp med längre duration krävs ytterligare administreringar.

Hos ventilerade patienter ska den sista dosen alfentanil inte ges senare än cirka 10 minuter före operationsslut för att undvika postoperativ andningsdepression.

Hos ventilerade patienter som genomgår längre ingrepp kan alfentanil infunderas med en hastighet på 0,5-1 mikrogram/kg/minut. Adekvata plasmakoncentrationer av alfentanil kommer endast att uppnås snabbt om infusionen föregås av en laddningsdos på 50-100 mikrogram/kg givet som en bolusinjektion eller som en snabb 10-minutersinfusion.

Lägre doser kan vara tillräckliga, exempelvis när anestesin kompletteras med andra läkemedel.

Infusionen ska avbrytas upp till 30 minuter före beräknat operationsslut.

En högre infusionshastighet kan förlänga återhämtningen. Tillägg av anestetika, vid behov, för perioder av smärtsam stimuli, behandlas bäst med extra bolusdoser av alfentanil (500 mikrogram till 1 mg motsvarande 1-2 ml) eller flyktiga anestesimedel i låg koncentration under korta perioder.

Patienter med svåra brännskador med behov av förband, m.m., har fått laddningsdoser på 18-28 mikrog/kg/min i upp till 30 minuter utan behov av assisterad respiratorbehandling.

Vid hjärtkirurgi, när det har använts som det enda anestesimedlet, har doser på 12-50 mg/timme använts.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Utrustning för assisterad ventilation ska finnas tillgänglig för användning hos barn oavsett ålder, även vid korta ingrepp hos barn som andas spontant.

Data från barn, särskilt dem i åldern 1 månad till 1 år är begränsade (se avsnitt 5.2).

- Nyfödda (0 till 27 dagar): Farmakokinetiken varierar mycket hos nyfödda, särskilt hos för tidigt födda barn. Clearance och proteinbindning är lägre och kan kräva en lägre dos alfentanil. Nyfödda ska noga övervakas och dosen alfentanil titreras efter hur barnet svarar på behandlingen.
- Spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader): Clearance kan vara högre hos nyfödda och småbarn jämfört med hos vuxna. För underhållsanalgesi kan alfentanils infusionshastighet behöva ökas.

- Barn (2 till 11 år): Clearance kan vara något högre hos barn och infusionshastigheten kan behöva ökas.
- Ungdomar: Hos ungdomar är alfentanils farmakokinetik liknande den hos vuxna och ingen särskild doseringsrekommendation behövs.

Doseringsrekommendationer hos pediatrika patienter

På grund av stor variation hur yngre barn svarar på alfentanil är det svårt att fastställa doseringsrekommendationer för yngre barn. För äldre barn anses en bolusdos på 10-20 mikrog/kg alfentanil vara lämplig för induktion av anestesi (dvs. som tillägg till propofol eller inhalationsanestesi) eller som analgetikum. Ytterligare bolusdoser på 5-10 mikrog/kg alfentanil kan ges i lämpliga intervall.

För att upprätthålla analgesi hos barn under kirurgi kan alfentanil ges med en infusionshastighet mellan 0,5 och 2 mikrog/kg/min. Dosen måste titreras upp eller ned efter den enskilda patientens behov. Vid kombination med ett intravenöst anestetikum rekommenderas en doseringshastighet på ca 1 mikrog/kg/min.

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna samt muskelrigiditet när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn. Nödvändiga försiktighetsåtgärder beskrivs i avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Dossänkning kan vara nödvändig. (avsnitt 4.4, 'Särskilda doseringsförhållanden', och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Clearance av alfentanil är oförändrad vid njursvikt. Dock förekommer en ökad fri fraktion och lägre doser kan därför vara nödvändiga (se avsnitt 4.4, 'Särskilda doseringsrekommendationer', och 5.2).

Äldre och försvagade patienter

Den initiala dosen ska reduceras hos äldre (> 65 år) och försvagade patienter. Effekten av den initiala dosen ska beaktas när tilläggsdoser fastställs.

Patienter med samtidig samsjuklighet

Alfentanil ska titreras med försiktighet hos patienter med följande tillstånd:

- okontrollerad hypotyreos
- lungsjukdom, särskilt i händelse av minskad respiratorisk reserv
- alkoholism eller nedsatt lever- eller njurfunktion.

Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Alfentanil Kalecks ska ges som en bolusinjektion (vid korta ingrepp) eller bolusinjektion som upprepade doser alfentanil, eller som en infusion (vid långa smärtsamma ingrepp).

Alfentanil ska endast ges av personal utbildade i administrering av generell anestesi och hantering av starka opioiders inverkan på andningsvägarna.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra opioider eller mot något hjälpmedel som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Andningsdepression

Andningsdepression är dosberoende och kan upphävas med en specifik opioidantagonist såsom naloxon. Flera doser av naloxon kan vara nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan pågå längre än effekten av opioidantagonisten. Djup analgesi åtföljs av en tydlig andningsdepression och medvetslöshet, som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Patienterna ska därför stå kvar under lämplig övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister ska finnas till hands. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO₂ och således påverka andningen postoperativt.

Muskelrigiditet

Muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna, kan förekomma och kan leda till andningsdepression. Detta kan förhindras med långsam intravenös injektion (vanligtvis tillräckligt vid låga doser), premedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappande medel. Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan förekomma.

Myasthenia gravis

Intravenös administrering av alfentanil kan orsaka muskelrigiditet, vilket är indikation för muskelavslappande medel. Alfentanil ska därför användas inte ges till patienter med myasthenia gravis eftersom användning av muskelavslappande medel är olämpligt hos dessa individer.

Hjärtsjukdom

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

Särskilda doseringsförhållanden

Opioider kan framkalla hypotoni, framför allt hos hypovolemiska patienter och patienter med hjärtsvikt. Induktionsdoser ska justeras och administreras långsamt för att undvika kardiovaskulär depression. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

Försiktighet krävs hos patienter med kraniocerebralt trauma och förhöjt intrakraniellt tryck. Snabba bolusinjektioner av opioider måste undvikas hos patienter med nedsatt cerebral cirkulation, eftersom den övergående sänkningen av artärtrycket kan åtföljas av en kortvarig reduktion av cerebralt perfusionstryck.

Alfentanil ska titreras med försiktighet hos patienter med följande tillstånd:

- okontrollerad hypotyreos
- lungsjukdom, särskilt i händelse av försämrad respiratorisk reserv
- alkoholism eller nedsatt lever- eller njurfunktion.

Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom eller andningsdepression (om patienten inte får assisterad ventilation).

Patienter ska rådas att avbryta behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) 2 veckor före kirurgiska ingrepp (se avsnitt 4.5).

Tolerans och opioidmissbruk (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidmissbruk kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidmissbruk 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).

Alfentanil kan vara beroendeframkallande på grund av dess kemiska struktur och morfinliknande egenskaper. När alfentanil endast ges intraoperativt (såsom det avses) som anestetikum är beroendeutveckling inte att förvänta.

Äldre

Dosen ska sänkas hos äldre och försvagade patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Det kan föreligga en högre risk för komplikationer i andningsvägarna samt muskelrigiditet när alfentanil administreras till nyfödda och mycket små barn jämfört med användning hos äldre barn och vuxna. Yngre barn ska därför övervakas direkt efter att administreringen av alfentanil påbörjats. Utrustning för assisterad ventilation ska finnas tillgänglig för användning hos barn i alla åldrar, även vid korta ingrepp där barnet andas spontant.

Om alfentanil används hos nyfödda och yngre spädbarn ska samtidig användning av ett muskelrelaxerande medel övervägas på grund av risken för muskelrigiditet. Alla barn ska övervakas tillräckligt länge efter att behandlingen med alfentanil har avslutats för att säkerställa att barnet åter kan andas spontant.

På grund av varierande farmakokinetik hos nyfödda kan en lägre dos alfentanil krävas. Nyfödda ska noggrant övervakas och dosen alfentanil måste titreras efter hur barnet svarar på behandlingen (se avsnitt 4.2)

Hjälpämnen

Om stora mängder av lösningen administreras (t.ex. mer än 6,5 ml, motsvarande mer än 1 mmol natrium) ska följande beaktas: Detta läkemedel innehåller 3,54 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar effekten av alfentanil

Andra centrala nervsystems (CNS)-dämpande medel

Barbiturater, bensodiazepiner, antipsykotika (neuroleptika), allmänbedövande medel och andra icke-selektiva CNS-hämmare (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdepressiva effekten av opioider. När patienterna har fått sådana läkemedel krävs en lägre dos alfentanil än vanligt. På samma sätt kommer dosen CNS-hämmare att vara lägre efter administrering av alfentanil. Samtidig användning av alfentanil hos patienter som spontanandas kan öka risken för andningsdepression, djup sedering, koma och dödsfall. Samtidig användning av opioider och gabapentiner (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Alfentanil metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 3A4. In vitro-data tyder på att potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan hämma metabolismen av alfentanil. Humana farmakokinetiska data indikerar att metabolismen av alfentanil hämmas av flukonazol, vorikonazol, erytromycin, diltiazem och cimetidin (som är kända cytokrom 3A4-hämmare). Detta kan även innebära en ökad risk för förlängd eller fördröjd andningsdepression. Om samtidig användning är nödvändig krävs särskilt noggrann övervakning av patienten. Det kan också vara nödvändigt att sänka dosen alfentanil.

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Behandling med MAO-hämmare ska sättas ut två veckor före eventuella kirurgiska ingrepp eller anestesi (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av alfentanil och serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.

Alfentanils inverkan på andra läkemedel

Efter administrering av alfentanil ska dosen av andra CNS-dämpande läkemedel sänkas. Detta är särskilt viktigt efter kirurgiska ingrepp eftersom djup analgesi åtföljs av uttalad andningsdepression som kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-depressiva läkemedel som t.ex. bensodiazepiner under denna period kan orsaka en oproportionerligt förhöjd risk för andningsdepression.

Läkemedel vilkas metabolism påverkas av alfentanil

I kombination med alfentanil ökar blodkoncentrationen av propofol med 17 % jämfört med administrering utan alfentanil. Samtidig användning av alfentanil och propofol kan kräva dossänkning av alfentanil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om inga teratogena eller akuta embryotoxiska effekter har observerats i djurstudier är otillräckliga data tillgängliga för att utvärdera de skadliga effekterna hos människa. Möjliga risker och fördelar måste därmed övervägas innan Alfentanil Kalceks administreras till gravida patienter.

Intravenös administrering under förlossning (inklusive kejsarsnitt) rekommenderas inte eftersom Alfentanil Kalceks passerar placenta och kan hämma spontanandning efter födseln. Om alfentanil ändå administreras måste utrustning för assisterad ventilation finnas omedelbart till hands i händelse att behov uppstår för modern och spädbarnet. En opioidantagonist för barnet måste alltid finnas tillgänglig. Halveringstiden för opioidantagonisten kan vara kortare än halveringstiden för alfentanil och därför kan upprepad administrering av opioidantagonisten vara nödvändig (se avsnitt 4.4).

Amning

Alfentanil utsöndras i bröstmjolk. Amning eller användning av utpumpad bröstmjolk rekommenderas således inte under 24 timmar efter administrering av alfentanil.

Fertilitet

Uppgifterna kring effekterna av alfentanil på manlig eller kvinnlig fertilitet hos människor är begränsade. Djurförsök tyder inte på några direkta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alfentanil har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör inte köra eller använda maskiner under minst 24 timmar efter administrering av alfentanil.

4.8 Biverkningar

Alfentanils säkerhet utvärderades hos 1 157 försökspersoner i 18 kliniska studier. Alfentanil administrerades för att inducera anestesi eller som analgetiskt/anestetiskt adjuvans för lokal eller generell anestesi under korta, medellånga och långa operationer. Dessa personer fick minst en dos alfentanil och genererade säkerhetsdata.

Baserat på säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna (≥ 5 % incidens) (med % incidens) illamående (17,0 %), kräkningar (14,0 %), apné (8,6 %), rörelsestörning (7,9 %) och bradykardi (5,4 %).

I följande tabell visas biverkningar av alfentanil rapporterade från användning av alfentanil i kliniska studier eller från erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Tabell 2 Biverkningar

<p>Immunsystemet Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	Allergiska reaktioner såsom anafylaxi, anafylaktoida reaktioner, urtikaria
<p>Psykiska störningar Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	<p>Eufori</p> <p>Agitation, gråt</p> <p>Desorientering</p>
<p>Centrala och perifera nervsystemet Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	<p>Rörelsestörningar, yrsel, sömnhet, dyskinesi</p> <p>Huvudvärk, somnolens, avsaknad av reaktion på stimuli</p> <p>Medvetandeförlust (postoperativt), konvulsioner, myokloni</p>
<p>Ögon Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	<p>Synstörning</p> <p>Mios</p>
<p>Hjärtat Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	<p>Bradykardi, takykardi</p> <p>Arytmi, sänkt hjärtfrekvens</p> <p>Hjärtstillestånd</p>
<p>Blodkärl Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p>	<p>Hypotoni, hypertoni</p> <p>Vensmärta</p>
<p>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p> <p>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</p>	<p>Apné</p> <p>Hicka, hyperkapni, laryngospasm, andningsdepression (även med dödlig utgång)</p> <p>Bronkospasm, näsblödning</p> <p>Andningsstillestånd, hosta</p>
<p>Magtarmkanalen Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</p>	Illamående, kräkningar
<p>Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)</p> <p>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</p>	<p>Allergisk dermatit, hyperhidros</p> <p>Pruritus</p>

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Erytem, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Muskelrigiditet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Frossa, smärta vid injektionsstället, trötthet
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Smärta
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Feber
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Smärta vid behandling
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Postoperativ agitation luftvägskomplikationer vid anestesi, postoperativ konfusion
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Neurologiska komplikationer vid anestesi, komplikationer vid behandling, komplikationer vid endotrakeal intubering

Pediatrisk population

Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos barn och ungdomar förväntas vara desamma som hos vuxna, med undantag av följande:

Lätt till måttlig muskelrigiditet har ofta setts hos nyfödda, dock har endast ett litet antal nyfödda inkluderats i de kliniska studierna. Svår rigiditet och ryckningar kan inträffa i mindre vanliga fall och kan åtföljas av övergående nedsatt andningsförmåga, särskilt vid höga doser alfentanil 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av alfentanil manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna.

Andningsdepression som kan variera i svårighetsgrad från bradypné till apné kan förekomma.

Behandling

Vid hypoventilation eller apné ska syrgas ges och andning assisteras eller kontrolleras efter behov. En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, måste administreras för att kontrollera andningsdepressionen. Detta utesluter inte användning av mer omedelbara motåtgärder. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan således behövas.

Om andningsdepression förknippas med muskelrigiditet kan ett intravenöst neuromuskulärt blockerande medel krävas för att underlätta andning.

Patienten ska observeras noggrant: kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag ska bibehållas. Vid allvarlig eller kvarstående hypotoni ska hypovolemi övervägas och denna kan i förekommande fall korrigeras med parenteral vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: opioidanestetika, ATC-kod: N01AH02

Alfentanil är en potent, snabbverkande och korttidsverkande opioidanalgetikum kemiskt besläktad med fentanyl. Efter intravenös administrering börjar alfentanil verka nästan omedelbart; den inledande effekten uppgår endast till en fjärdedel av den för en ekvianalgetisk dos fentanyl. Maximal analgetisk och andningsdeprimerande effekt inträder inom 1–2 minuter.

Effektens varaktighet för alfentanil är endast en tredjedel av en ekvianalgetisk dos fentanyl och är tydligt dosberoende. För analgesi som varar längre än 60 minuter är infusion att föredra. Den dämpande effekten av alfentanil på andningsfrekvens och alveolär ventilation är också kortare än hos fentanyl och i de flesta fall varar analgesin längre än andningsdepressionen. Varaktigheten och graden av andningsdepression är dosberoende.

Liksom andra opioidanalgetika kan alfentanil beroende på dos och administreringshastighet orsaka muskelrigiditet, eufori, mios och bradykardi.

Doser på upp till 200 mikrogram/kg alfentanil har inte visats orsaka någon signifikant höjning av histaminnivåerna eller klinisk evidens för histaminfrisättning.

Återhämtningen efter administrering av alfentanil är snabb och jämn, med en låg incidens av postoperativt illamående och kräkningar.

Effekter av alfentanils reverseras av en specifik opioidantagonist, såsom naloxon.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Alfentanil är en syntetisk opioid med μ -agonistiska farmakologiska effekter. Alfentanil används endast intravenöst.

Distribution

Den låga joniseringsgraden (11 % vid pH 7,4) bidrar i hög utsträckning till snabb distribution.

Distribution i vävnad är begränsad: den totala volymen varierar från 0,4 till 1,0 l/kg, grovt sett en fjärdedel till en tiondel jämfört med den för fentanyl.

Alfentanils begränsade fettlöslighet och omfattande plasmaproteinbindning (92 %) bidrar till dess begränsade distributionsvolym.

Metabolism

Alfentanil metaboliseras främst i levern. Endast 1 % av den aktiva substansen återfinns i oförändrad form i urinen. Metaboliterna är överksamma och 70 till 80 % utsöndras i urinen.

Eliminering

Alfentanil elimineras snabbt efter intravenös administrering. Terminala halveringstider på 83–223 min har rapporterats. Plasmaclearance hos personer under 40 år är i genomsnitt 356 ml/min och minskar med cirka 8 % per decennium efter 40 år. Utsöndring sker snabbt: sekventiella distributionshalveringstider är 1 respektive 14 min och den totala halveringstiden är 90–111 min (intervall 50–150 min), vilket är flera gånger kortare än den för fentanyl och sufentanil. När steady state har uppnåtts efter infusion förblir halveringstiden för eliminering oförändrad.

När behandling upphör sker uppvaknande snabbt, utan opioida efterverkningar.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Endast begränsade pediatrika data finns tillgängliga. Värden för farmakokinetiska parametrar visas i nedanstående tabell:

Tabell 3 Farmakokinetiska parametrar för alfentanil hos pediatrika patienter

Farmakokinetiska parametrar för alfentanil hos pediatrika patienter			
	$t_{1/2\beta}$ (timmar)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Prematura nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder 25-40 veckor; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Fullgångna nyfödda (0-27 dagar) Gestationsålder: 35-41 veckor; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Spädbarn och småbarn i åldern 28 dagar - 23 månader; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Barn i åldern 2-11 år; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Ungdomar i åldern 12-14 år; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Obs: Data för nyfödda, spädbarn samt yngre och äldre barn ges som intervall av medelvärden. CL = clearance. Vd_{ss} = distributionsvolym vid steady state. $t_{1/2\beta}$ = halveringstid i elimineringsfas.

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

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för användning av alfentanil hos barn. Alfentanil metaboliseras av CYP3A4. Aktiviteten av CYP3A4 är låg hos nyfödda men ökar efter födseln för att vid 1 månads ålder nå 30-40 % av nivån hos vuxna. CYP3A4-aktiviteten ökar ytterligare till 45 % när barnet är 6 månader, 80 % när barnet är 12 månader och når samma nivåer som vuxna vid 6 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Efter intravenös administrering av en engångsdos på 50 mikrogram/kg är den terminala halveringstiden signifikant längre hos patienter med levercirros jämfört med hos 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 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Distributionsvolymen och clearance av den fria fraktionen är likartad hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos friska kontroller. Den fria fraktionen alfentanil hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar från 12,4 och 19 % jämfört med 10,3 och 11 % hos kontroller. Detta kan leda till ökning av den kliniska effekten av alfentanil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, mutagenitet eller toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vad gäller en möjlig karcinogen potential av alfentanil är långtidsstudier på djur inte tillgängliga.

6. KLINISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter förpackningens öppnande har visats under 48 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologiskt hänseende ska utspädd läkemedel användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml och 10 ml ampuller av färglöst, typ I borosilikatglas av hydrolytisk klass med en brytpunkt. Ampuller är förpackade i inlägg av PVC-film. Inläggen är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

5 eller 10 ampuller á 2 ml

5 eller 10 ampuller á 10 ml

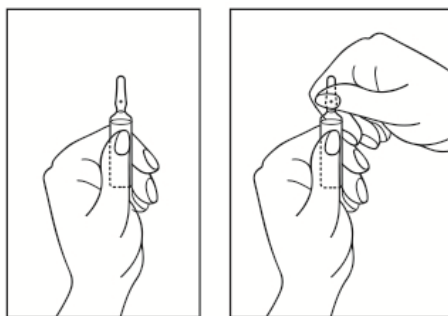
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Endast för engångsbruk.

Anvisningar om beredning av utspädd lösning:

- Inspektera ampullen visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.
- Använd handskar när du öppnar ampullen.
- Öppna ampullen:
 - 1) Vrid ampullen med den färgade pricken vänd uppåt. Om det finns någon lösning i den toppen av ampullen, knacka försiktigt med fingret så att all lösning samlas i den nedre delen av ampullen.
 - 2) Använd båda händerna för att öppna; håll den nedre delen av ampullen i en hand och använd den andra handen för att bryta av toppen på ampullen i riktning bort från den färgade punkten (se bilderna nedan).



- Använd läkemedlet omedelbart efter ampullens öppnande.
- Späd innehållet i ampullen till en koncentration på 25-80 mikrog/ml med:
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, lösning
 - 50 mg/ml (5 %) glukos, lösning
 - Ringers laktatlösning
- Ej använd lösning ska kastas.
- Vid oavsiktlig hudexponering ska det drabbade området sköljas med vatten. Undvik användning av tvål, alkohol och andra rengöringsmedel som kan orsaka kemisk eller fysisk skada på huden.

Utspädda lösningar är kemiskt och fysikaliskt stabila vid kontakt med vanligt förekommande anordningar för intravenös administrering.

För hållbarhet för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tel.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36322

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNAND

Datum för det första godkännandet: 04.10.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.08.2023