

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Alfentanilhydrochlorid

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

Sonstige Bestandteile: 3,5 mg Natrium pro 1 ml Injektionslösung

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alfentanil ist bei Erwachsenen indiziert als:

- Analgetikum bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie
- Analgetikum bei Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Alfentanil ist bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern indiziert als:

- ein Opioid in Verbindung mit einem Hypnotikum zur Einleitung einer Anästhesie
- ein narkotisches Analgetikum in Verbindung mit einer Allgemeinanästhesie sowohl für kurze als auch langdauernde Eingriffe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alfentanil darf nur von Personen verabreicht werden, die mit der Anwendung von Allgemeinanästhetika und der Beherrschung der respiratorischen Effekte potenter Opiode vertraut sind. Ein Opioidantagonist, die apparative Ausstattung zur Wiederbelebung, Intubation und Beatmung sowie Sauerstoff müssen sofort verfügbar sein.

Wegen der Möglichkeit einer verzögert auftretenden Atemdepression muss der Patient auch nach Beendigung des Eingriffs adäquat überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Die Dosierung von Alfentanil sollte den individuellen Gegebenheiten des Patienten im Hinblick auf Körpergewicht, Allgemeinzustand, Vorerkrankungen, Begleitmedikation sowie die Art und Dauer des chirurgischen Eingriffs und der Anästhesie angepasst werden.

Dosierungsempfehlungen

Als Analgetikum bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie
 8–30 µg/kg

Als Repetitionsdosis bei Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie
 5–15 µg/kg

Nach einer anästhetisch wirksamen Induktionsdosis von Alfentanil ist der Dosierungsbedarf an volatilen Anästhetika bzw. die erforderliche Alfentanil-Infusionsrate während der ersten Narkosestunde um 30 bis 50 % reduziert.

Bei längeren Eingriffen kann die Initialdosis bis auf 75 µg/kg erhöht werden. Zur Aufrechterhaltung können Repetitionsdosen, wie oben beschrieben, verabreicht werden. Es besteht jedoch ebenso die Möglichkeit einer Dauerinfusion von Alfentanil, wobei die Dosis zur Aufrechterhaltung der Analgesie 0,5 bis 3 µg/kg/min betragen sollte (Mittlere Infusionsrate 1 bis 1,5 µg/kg/min).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Selbst für kurze Eingriffe sollten Geräte für eine Unterstützung der Atmung zur Anwendung auch bei spontan atmenden Kindern für alle Altersklassen verfügbar sein.

Es liegen nur begrenzt Daten zu Kindern, insbesondere bei jenen zwischen 1 Monat und 1 Jahr, vor (siehe Abschnitt 5.2).

Neugeborene (0–27 Tage): Die Pharmakokinetik ist bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, sehr variabel. Die Plasmaclearance und Proteinbindung sind geringer, so dass eventuell eine niedrigere Dosis Alfentanil benötigt wird. Neugeborene sollten eng überwacht und die Alfentanildosis nach dem Ansprechen titriert werden.

Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate): Die Plasmaclearance kann bei Säuglingen und Kleinkindern im Vergleich zu Erwachsenen erhöht sein. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie muss die Infusionsrate eventuell erhöht werden.

Kinder (2 bis 11 Jahre): Die Plasmaclearance kann bei Kindern leicht erhöht sein, so dass die Infusionsrate eventuell erhöht werden muss.

Jugendliche: Bei Jugendlichen entspricht die Pharmakokinetik von Alfentanil der bei Erwachsenen, somit sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen notwendig.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Durch die große Variabilität des Ansprechens auf Alfentanil ist es schwierig, für jüngere Kinder Dosierungsempfehlungen zu geben. Für ältere Kinder wird ein Bolus von 10 bis 20 µg/kg KG Alfentanil zur Einleitung der Anästhesie (d. h. zur Ergänzung von Propofol oder einer Inhalationsnarkose) oder als Analgetikum als angemessen erachtet. In angemessenen Abständen können zusätzliche Injektionen von 5 bis 10 µg/kg KG Alfentanil verabreicht werden.

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie bei Kindern während einer Operation kann eine Alfentanil-Infusion mit einer Rate von 0,5–2 µg/kg KG/min verabreicht werden. Die Dosis muss nach den Bedürfnissen jedes individuellen Patienten auf- oder abtitriert werden. Wenn Alfentanil mit einem intravenösen Anästhetikum kombiniert wird, beträgt die empfohlene Dosis ungefähr 1 µg/kg KG/min.

Wenn Alfentanil Neugeborenen oder sehr jungen Kindern verabreicht wird, kann ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen und Muskelrigidität bestehen. Notwendige Vorsichtsmaßnahmen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Bei **adipösen Patienten** (mehr als 20 % über Idealgewicht) sollte die Dosierung auf der Basis des fettfreien Körpergewichts ermittelt werden.

Bei **älteren Patienten und bei Patienten in geschwächtem Allgemeinzustand** muss

die Dosis um ca. 30–40 % herabgesetzt werden. Die Vitalparameter sind adäquat zu überwachen.

Patienten mit **Niereninsuffizienz**: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit **Leberinsuffizienz**: Die Dosierung muss entsprechend der klinischen Reaktion und dem Schweregrad der Leberinsuffizienz angepasst werden. Es sind allerdings keine quantitativen Dosierungsempfehlungen verfügbar.

Art und Dauer der Anwendung

Alfentanil wird als intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht.

Alfentanil langsam über 3 Minuten intravenös injizieren.

Injektionsgeschwindigkeiten < 1 Minute gehen mit einer erhöhten Inzidenz von Hypotonien einher.

Alfentanil-Infusionen sollten im Rahmen einer Allgemeinanästhesie spätestens 10–15 min vor Ende der Operation beendet werden.

Kontinuierliche Infusionen über mehr als 4 Tage wurden nicht untersucht.

Parenterale Arzneimittel müssen vor der Verabreichung visuell auf Ausfällungen oder Verfärbungen hin überprüft werden.

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung kann mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung + 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung oder Ringer-Lactat-Lösung bis zu einer Konzentration von 25–80 µg/ml verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.3 für Informationen bezüglich der Haltbarkeit der verdünnten Lösung). Solche Lösungen sind mit Behältnissen und Infusionssystemen aus Plastik kompatibel

Hinweise

Für Patienten, die Alfentanil erhalten haben, ist die apparative Standardausrüstung zur postoperativen Überwachung und Beatmung vorzuhalten, um eine Atemdepression beherrschen zu können. Diese muss so ausgestattet sein, dass alle Schweregrade einer Atemdepression beherrscht werden können.

Eine intraoperative Hyperventilation kann die Atemdepression noch verstärken. Eine adäquate postoperative Überwachung ist, insbesondere nach Infusionen oder hohen Dosen von Alfentanil zu gewährleisten, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Spontanatmung besteht und ohne Stimulation erhalten bleibt, ehe der Patient aus dem Aufwachraum verlegt wird.

Es wurde auch über verzögert einsetzende Atemdepression, Atemstillstand, Bradykardie, Asystolie, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckabfall berichtet. Daher müssen die Vitalparameter kontinuierlich überwacht werden.

Eine durch Opioidanalgetika verursachte Atemdepression kann durch Opioidantagonisten, z. B. Naloxon, aufgehoben werden. Da die durch Alfentanil bedingte Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten, muss eine adäquate Überwachung gewährleistet werden. Wie bei allen potenten Opioiden geht eine tiefe Analgesie mit einer Atemdepression und einer verminderten Ansprechbarkeit

des Atemzentrums auf CO₂ einher, die bis in die postoperative Phase hineinreichen bzw. in dieser Phase erneut auftreten können.

Eine Pulsoxymetrie oder eine andere Methode zur Überwachung der Atemfunktion ist erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Alfentanil ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, einem der sonstigen Bestandteile oder einem anderen opioidhaltigen Arzneimittel kontraindiziert.

Alfentanilhydrochlorid ist bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Atemdepression ohne gleichzeitige Beatmung kontraindiziert.

Alfentanilhydrochlorid darf nicht bei Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss, sowie bei akuten hepatischen Porphyrien eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alfentanilhydrochlorid kann eine stammbetonte Rigidität der Skelettmuskulatur verursachen, deren Ausprägung in der Regel dosisabhängig ist.

Die Muskelrigidität tritt schneller ein als bei anderen Opioiden. Die durch Alfentanil ausgelöste Muskelrigidität kann alle Skelettmuskeln einschließlich der Nacken- und Extremitätenmuskulatur betreffen.

Die Initialdosis von Alfentanil sollte bei älteren Patienten und bei Patienten in geschwächtem Allgemeinzustand verringert werden. Der Effekt der Initialdosis sollte bei der Bestimmung weiterer Dosen berücksichtigt werden. In einer klinischen Studie war die zur Induktion einer Anästhesie (ermittelt durch das Auftreten von Delta-Wellen im EEG) erforderliche Alfentanildosis bei geriatrischen Patienten um 30–40 % niedriger als bei jungen gesunden Patienten.

Bei adipösen Patienten (mehr als 20 % über Idealgewicht) sollte die Dosierung bezogen auf das Sollgewicht ermittelt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie bei geriatrischen Patienten kann die Plasmaclearance von Alfentanil vermindert und dadurch die postoperative Erholung verlängert sein.

Induktionsdosen von Alfentanil sollten langsam (über drei Minuten) verabreicht werden. Die Verabreichung kann zu einer Verminderung des Gefäßtonus und einer Hypotonie führen. Eine Volumensubstitution vor Induktion ist in Betracht zu ziehen.

Die Gabe von Benzodiazepinen unmittelbar vor oder zusammen mit hohen Alfentanildosen kann zu Vasodilatation, Hypotonie und verzögerter postoperativer Erholung führen.

Eine durch Alfentanil verursachte Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden. Schwere Fälle von Bradykardie sowie Asystolien wurden erfolgreich durch Gabe von Atropin in Verbindung mit konventionellen Reanimationsmaßnahmen behandelt.

Alfentanil kann den klinischen Verlauf von Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma verschleiern.

Alfentanil muss bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, verminderter Vitalkapazität oder verminderter FRC sowie bei potentiell eingeschränkter Lungenfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund der besonderen Bedeutung von Leber und Niere für die Metabolisierung und Ausscheidung von Alfentanil, muss Alfentanil bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz besonders vorsichtig angewendet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance (erhöhtem Hirndruck) sollten schnelle Bolusinjektionen vermieden werden, denn der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes geht bei diesen Patienten gelegentlich einher mit einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes.

Kinder und Jugendliche:

Im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen, kann bei Verabreichung von Alfentanil an Neugeborene oder sehr junge Kinder ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen bestehen. Daher sollten junge pädiatrische Patienten sofort nach dem Beginn der Alfentanilverabreichung überwacht werden. Selbst für kurze Eingriffe bei spontan atmenden Kindern sollten Geräte für eine Unterstützung der Atmung zur Anwendung in allen Altersklassen verfügbar sein.

Wegen des Risikos der Muskelrigidität sollte bei Verabreichung von Alfentanil an Neugeborene oder sehr junge Kinder die gleichzeitige Anwendung eines Muskelrelaxans in Betracht gezogen werden. Alle Kinder sollten nach Beendigung der Anwendung von Alfentanil eine angemessene Zeit überwacht werden, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Spontanatmung erreicht wurde. Wegen der variablen Pharmakokinetik bei Neugeborenen kann eine niedrigere Dosis Alfentanil notwendig sein. Neugeborene sollten eng überwacht und die Alfentanildosis nach dem Ansprechen titriert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eine Dosis von 5 mg enthält 1,5 mmol (35 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer können die Wirkungen von Narkotika verstärken. Alfentanil sollte bei Patienten, die im Verlauf der letzten 14 Tage Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer eingenommen haben, nicht angewendet werden.

Alfentanil wird hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Nach den verfügbaren pharmakokinetischen Daten am Menschen kann der Abbau von Alfentanil durch Fluconazol, Erythromycin, Diltiazem und Cimetidin (bekannte Inhibitoren von Cytochrom 450 3A4) gehemmt werden. *In-vitro*-Daten lassen vermuten, dass andere potente P450 3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) den Abbau von Alfentanil ebenfalls hemmen könnten. Hierdurch könnte das Risiko einer verlängerten oder verzögert einsetzenden Atemdepression erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel erfordert besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten, insbesondere kann eine Reduktion der Alfentanildosis erforderlich sein.

Sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der zentralnervösen und kardiovaskulären Wirkungen können bei gleichzeitiger Gabe von zentral dämpfenden Arzneimitteln, z. B. Barbituraten, Tranquilizern, Opioiden und Inhalationsanästhetika gesteigert werden. Eine postoperative Atemdepression kann durch solche Substanzen verstärkt oder verlängert werden. In Fällen einer solchen Kombinationsbehandlung sollte die Dosis eines der beiden oder beider Wirkstoffe reduziert werden. Begrenzte klinische Erfahrungen lassen vermuten, dass der Dosisbedarf an Inhalationsanästhetika in den ersten sechzig (60) Minuten nach einer Induktion mit Alfentanil um 30–50 % vermindert ist.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer kardialen Dämpfung oder zu einer Erhöhung des Vagotonus führen, z. B. β -Blocker oder Anästhetika, können die Anfälligkeit für eine Bradykardie oder Hypertonie erhöhen. Eine Bradykardie und möglicherweise eine Asystolie können auftreten, wenn Alfentanil mit Muskelrelaxantien kombiniert wird, die keine vagolytische Wirkung besitzen.

Die perioperative Anwendung von Arzneimitteln, die den hepatischen Blutfluss oder die Enzymaktivität beeinträchtigen, kann zu einer verminderten Plasmaclearance und zu einer verlängerten Erholungszeit führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine geeigneten kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet; nach wiederholter Gabe war jedoch im für die Muttertiere toxischen Bereich die Embryoletalität erhöht (siehe 5.3). Alfentanil darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Geburtsverlauf

Alfentanil sollte nicht während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) verabreicht werden, da Alfentanil in die Plazenta übergeht und das fetale Atemzentrum besonders empfindlich gegenüber Opioiden ist. Falls Alfentanil trotzdem eingesetzt wird, müssen Geräte zur Unterstützung der Atmung un-

mittelbar verfügbar sein. Ein Opioidantagonist für das Kind muss immer verfügbar sein. Die Halbwertszeit des Opioidantagonisten kann kürzer sein als die Halbwertszeit von Alfentanil, daher können zusätzliche Dosen des Antagonisten erforderlich werden.

Stillzeit

In einer Studie an 9 Frauen, die sich einer postpartalen Sterilisation (Tubenligatur) unterzogen, wurden vier Stunden nach der Gabe von 60 µg/kg Alfentanil signifikante Alfentanilspiegel im Kolostrum nachgewiesen, während nach 28 Stunden keine nachweisbaren Spiegel mehr bestanden. Bei der Anwendung von Alfentanil bei stillenden Frauen ist daher besondere Vorsicht geboten und nach einer Behandlung für mindestens 28 Stunden das Stillen auszusetzen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Alfentanil auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Grundsätzlich muss der Patient, wenn eine frühzeitige Entlassung geplant ist, angewiesen werden, innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die Alfentanil erhalten, sind in der Regel von mäßiger Ausprägung und vorübergehender Natur.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Opioiden bestehen in Atemdepression und stammbetonter Skelettmuskularrigidität. Alfentanil kann zu einer Muskelrigidität führen, die auch die Nacken- und Extremitätenmuskulatur betrifft.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen, Müdigkeit/Schwindel, Benommenheit, Injektionsschmerz
 Gelegentlich Exzitation

Augenerkrankungen

Gelegentlich Sehstörungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich Bradykardie, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig Hypotonie
 Gelegentlich Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig Atemdepression/Hypoxämie, Husten
 Gelegentlich Laryngospasmus/Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Übelkeit
 Häufig Erbrechen
 Selten Singultus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Pruritus/Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich Muskelrigidität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Schüttelfrost

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen, mit folgender Ausnahme: Bei Neugeborenen wurde häufig eine leichte bis mäßige Muskelrigidität beobachtet, wobei die Anzahl der Neugeborenen in den klinischen Studien klein war.

Schwere Rigidität und Zuckungen treten weniger häufig auf und können, besonders bei hohen Dosen von Alfentanil oder einer schnellen Rate intravenöser Injektionen, vorübergehend von beeinträchtigter Atmung begleitet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Abt. Pharmakovigilanz; Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3; D-53175 Bonn**

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung sollte durch eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen von Alfentanilhydrochlorid in Erscheinung treten. In klinischen Studien wurde nicht über Überdosierungen von Alfentanil berichtet. Die Dauer einer Atemdepression infolge einer Überdosierung von Alfentanil kann länger anhalten als die Wirkung eines Opioidantagonisten. Die Gabe eines Opioidantagonisten schließt die unverzügliche Sicherung der Atemwege, Gabe von Sauerstoff und assistierte oder kontrollierte Beatmung nicht aus, wenn diese wegen einer Hypoventilation oder einer Apnoe indiziert sind. Tritt die Atemdepression gemeinsam mit einer Muskelrigidität auf, kann ein Muskelrelaxans erforderlich sein, um eine assistierte oder kontrollierte Beatmung zu ermöglichen. Eine intravenöse Volumensubstitution und die Gabe vasoaktiver Substanzen

können zur Beherrschung einer hämodynamischen Instabilität erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetikum (Opioidanalgetikum),
 ATC-Code: N01AH02 (Alfentanil)

Alfentanilhydrochlorid ist ein Opioidanalgetikum mit schnellem Wirkeintritt.

In Dosierungen von 8–40 µg/kg für operative Eingriffe mit einer Dauer bis zu 30 Minuten gewährleistet Alfentanil eine analgetische Abschirmung gegenüber hämodynamischen Reaktionen auf operative Stressreize; die postoperative Erholungszeit ist mit der nach äquipotenten Fentanyl Dosen vergleichbar.

Bei längeren Eingriffen führen Dosierungen von bis zu 75 µg/kg zu einer Dämpfung der hämodynamischen Reaktionen auf Laryngoskopie, Intubation und Hautschnitt; die Erholungszeit ist wiederum mit der nach Fentanylgabe vergleichbar. In Dosierungen von 50–75 µg/kg mit anschließender kontinuierlicher Infusion von 0,5–3,0 µg/kg/min verringert Alfentanil die Katecholaminantwort, wobei sich eine kürzere Erholungszeit und ein geringerer postoperativer Schmerzmittelbedarf zeigt als bei Patienten, die Enfluran erhielten.

Alfentanil zeigt einen unmittelbaren Wirkeintritt. In einer Dosierung von ca. 105 µg/kg erzeugt Alfentanil eine hypnotische Wirkung, die sich anhand des EEG-Musters nachweisen lässt; an nicht prämedizierten Patienten wurde für Alfentanil eine anästhetische ED₅₀ von 182 µg/kg ermittelt; diese wurde durch die Fähigkeit definiert, die Reaktion auf das Platzen eines Nasopharyngealtubus zu unterdrücken. Der Bedarf an volatilen Anästhetika war bei Patienten, die anästhetische Dosen von Alfentanil (über 130 µg/kg) erhielten, im Vergleich zu Patienten, die 4–5 mg/kg Thiopental zur Narkoseeinleitung erhielten, während der ersten 60 Narkoseminuten um 30–50 % reduziert. In anästhetischen Induktionsdosen führt Alfentanil während der ersten Anästhesiestunde ein tiefes Narkosestadium herbei und vermindert die hämodynamische Reaktion auf Intubation und Hautschnitt.

Nach einer anästhetischen Dosis von Alfentanil ist der Dosierungsbedarf bei Alfentanilinfusion während der ersten Anästhesiestunde um 30 bis 50 % reduziert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahren fanden sich eine verminderte Plasmaclearance und eine verlängerte terminale Eliminationshalbwertszeit von Alfentanil; hierdurch kann eine verlängerte postoperative Erholungszeit bedingt sein.

Nach der Gabe von Alfentanil kann beim Patienten eine Bradykardie auftreten. Häufigkeit und Schweregrad der Bradykardie können zunehmen, wenn Alfentanil in Kombination mit Muskelrelaxantien ohne vagolytische Eigenwirkung oder ohne gleichzeitige Gabe eines Anticholinergikums, z.B. Atropin, verabreicht wird.

Bei einer intravenösen Gabe von Diazepam unmittelbar vor oder nach hohen Dosen

von Alfentanil wurden Blutdruckabfälle beobachtet, die möglicherweise durch eine Vasodilatation verursacht wurden; auch die postoperative Erholungszeit kann verlängert sein.

Wird Alfentanil im Rahmen einer balancierten Anästhesie gegeben, so bestehen die pharmakodynamischen Effekte primär in einer Atemdepression, die zur Apnoe noch während der Injektion führt. Die analgetische Wirkung setzt unmittelbar nach der Injektion ein. Bei Dosierungen über 0,04 mg/kg KG ist als opioidspezifischer Effekt bei ca. 50 % der Patienten eine Bradykardie zu beobachten. Diese kann durch die Applikation von Atropin ($0,25 \pm 0,5$ mg i.v.) behoben werden. Als unerwünschte Wirkung von Alfentanil ist eine dosisabhängige Thoraxrigidität vorhanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde über eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität des pharmakokinetischen Verhaltens von Alfentanil berichtet.

Die Pharmakokinetik von Alfentanil kann als ein 3-Kompartiment-Modell mit sequentiellen Halbwertszeiten der Verteilungsphase von 1 und 14 Minuten beschrieben werden; die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 90–111 Minuten (verglichen mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 475 Minuten für Fentanyl und ca. 265 Minuten für Sufentanil in einer Dosierung von 250 µg). Die Leber ist der Hauptort der Bio-transformation.

Alfentanil zeigt ein Verteilungsvolumen von 0,4–1 l/kg; dies entspricht etwa einem Viertel bis einem Zehntel des Verteilungsvolumens von Fentanyl; die mittlere Plasmaclearance beträgt 5 ml/kg/min, verglichen mit einer Clearance von 8 ml/kg/min für Fentanyl.

Nur 1,0 % einer verabreichten Dosis wird in unveränderter Form ausgeschieden; die Ausscheidung über den Urin stellt den Haupteliminationsweg für die Metaboliten dar. Die Plasmaeiweißbindung von Alfentanil beträgt ca. 92 %.

In einer Studie an 15 Patienten, die Alfentanil in Kombination mit einem Lachgas/Sauerstoff-Gemisch erhielten, fand sich ein schmaler therapeutischer Bereich der Plasmakonzentration von Alfentanil (ca. 310–340 ng/ml), der eine adäquate Anästhesie für intraabdominelle Operationen gewährleisten, während bereits niedrigere Konzentrationen (ca. 190 ng/ml) die Reaktionen auf die Hautnaht unterdrückten. Plasmakonzentrationen von 100–200 ng/ml gewährleisteten eine ausreichende Anästhetiefür oberflächliche Eingriffe. Die wiederholte oder kontinuierliche Verabreichung von Alfentanil führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und einer Kumulation der Substanz, insbesondere bei Patienten mit einer verminderten Plasmaclearance.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzt Daten zu Kindern vor. Die Werte der pharmakokinetischen Parameter werden in folgender Tabelle wiedergegeben:

Siehe rechts stehende Tabelle

Die Plasmaproteinbindung beträgt bei Neugeborenen 75 % und erhöht sich bei Kindern auf 85 %.

Die pharmakokinetischen Informationen zur Anwendung von Alfentanil bei Kindern ist begrenzt. Alfentanil wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die CYP3A4-Aktivität bei Neugeborenen ist niedrig und erhöht sich nach der Geburt auf 30 bis 40 % des Erwachsenen-niveaus nach 1 Monat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, wurden nicht beobachtet.

Auswirkungen von Alfentanil auf die Reproduktion können nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, insbesondere wenn Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereichs verabreicht werden.

Für Alfentanil wurde bei Ratten und Kaninchen eine letale Wirkung auf den Embryo nachgewiesen, nachdem das 2,5-fache der menschlichen Höchstdosis über einen Zeitraum von 10 bis über 30 Tagen verabreicht wurde. Diese Effekte könnten durch die mütterliche Toxizität (verminderte Nahrungsaufnahme mit gesteigerter Mortalität) nach langfristiger Verabreichung des Arzneimittels bedingt worden sein.

Es wurden keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen nach der Anwendung von Alfentanil bei Ratten oder Kaninchen beobachtet.

Vorliegende Untersuchungen zum genotoxischen- und mutagenen Potential von Alfentanil verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential von Alfentanil wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen
3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung
Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch befindlicher Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 48 Stunden nachgewiesen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:

Packungen mit

5 Ampullen mit je 2 ml

10 Ampullen mit je 2 ml

Packungen mit

5 Durchstechflaschen mit je 2 ml

10 Durchstechflaschen mit je 2 ml

Packungen mit

5 Ampullen mit je 10 ml

10 Ampullen mit je 10 ml

Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei Kindern und Jugendlichen

	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (ml/kg/min)	$V_{d_{ss}}$ (l/kg)
Frühgeborene (0–27 Tage) Gestationsalter 25–40 Wochen; n = 68	0,7–8,8	0,9–8,4	0,3–1,2
Neugeborene (0–27 Tage) Gestationsalter 35–41 Wochen; n = 18	4,1–5,5	1,7–3,2	0,5–0,8
Säuglinge & Kleinkinder 28 Tage – 23 Monate; n = 34	0,9–1,2	7,7–13,1	0,4–1,1
Kinder 2–11 Jahre; n = 32	0,7–1,3	4,7–10,2	0,2–1,0
Jugendliche 12–14 Jahre; n = 3	1,1–1,9	5,5–7,4	0,3–0,6

Hinweis: Daten für Neugeborene, Säuglinge und Kinder sind als Mittelwerte angegeben. CL = Plasmaclearance, $V_{d_{ss}}$ = Verteilungsvolumen im Steady State, $t_{1/2\beta}$ = Halbwertszeit in der Eliminationsphase.

Packungen mit
 5 Durchstechflaschen mit je 10 ml
 10 Durchstechflaschen mit je 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Angebrochene Behältnisse sind nach der Benutzung zu verwerfen.

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

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml Injektionslösung kann mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung + 0,9%-iger Natriumchloridlösung, 5%-iger Glucoselösung oder Ringer-Lactat-Lösung bis zu einer Konzentration von 25–80 µg/ml verdünnt werden. Solche Lösungen sind mit Behältnissen und Infusionssystemen aus Plastik kompatibel.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma plus gmbh
 Langes Feld 13
 31789 Hameln

8. ZULASSUNGSNUMMER

56390.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 29/06/2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 29/06/2011

10. STAND DER INFORMATION

07/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt