

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alfentanil Kalceks 0,5 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 1 ml de solution contient du chlorhydrate d'alfentanil équivalent à 500 microgrammes d'alfentanil.

Chaque ampoule de 2 ml contient du chlorhydrate d'alfentanil équivalent à 1 mg d'alfentanil.

Chaque ampoule de 10 ml contient du chlorhydrate d'alfentanil équivalent à 5 mg d'alfentanil.

Excipient(s) à effet notoire: sodium (voir rubrique 4.4).

Chaque ampoule de 2 ml contient 7,1 mg de sodium.

Chaque ampoule de 10 ml contient 35,4 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution claire, incolore sans particules visibles.

Le pH de la solution est compris entre 4,0 et 6,0.

L'osmolalité est comprise entre 270 et 310 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alfentanil Kalceks est indiqué chez l'adulte comme:

- analgésique pour l'induction d'une anesthésie et/ou le maintien d'une anesthésie générale.

Alfentanil Kalceks est indiqué chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents de moins de 18 ans comme:

- analgésique opioïde, en association à un hypnotique, pour induire l'anesthésie;
- analgésique opioïde, en association à une anesthésie générale, pour les interventions chirurgicales de courte ou longue durée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie d'alfentanil doit être individualisée selon l'âge, le poids corporel, l'état physique, les maladies sous-jacentes, l'utilisation d'autres médicaments et le type d'intervention chirurgicale et l'anesthésie employée.

Patients adultes

La posologie habituelle recommandée est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 Posologie habituelle recommandée

<i>Adultes</i>	<i>Initiale</i>	<i>Supplémentaire</i>
Ventilation spontanée	500 µg (1 ml)	250 µg (0,5 ml)
Ventilation assistée	30-50 µg/kg	15 µg/kg

- *Interventions de courte durée et chirurgie ambulatoire*

Chez les patients respirant de manière spontanée, la dose bolus initiale doit être administrée lentement sur environ 30 secondes (la dilution peut être utile).

Après administration intraveineuse chez des patients adultes n'ayant pas reçu de prémédication, on peut s'attendre à ce que 500 µg (1 ml) d'alfentanil ait un effet maximal en 90 secondes et provoque une analgésie pendant 5 à 10 minutes.

- *Intervention de durée moyenne ou longue*

Les périodes de douleur accrue peuvent être soulagées par une administration répétée de 250 µg (0,5 ml) d'alfentanil. Pour les interventions de longue durée, des administrations supplémentaires sont requises.

Chez les patients ventilés, la dernière dose d'alfentanil ne doit pas être administrée plus tard qu'environ les 10 dernières minutes de l'opération pour éviter le maintien d'une dépression respiratoire après la fin de l'opération.

Chez les patients ventilés pendant des interventions de longue durée, l'alfentanil peut être perfusé à une vitesse de 0,5-1 µg/kg/minute. Les concentrations plasmatiques appropriées d'alfentanil seront uniquement atteintes rapidement si cette perfusion est précédée d'une dose de charge de 50-100 µg/kg administrée en bolus ou en perfusion rapide pendant environ 10 minutes.

Des doses faibles peuvent être appropriées, par exemple lorsque l'anesthésie est complétée par d'autres agents.

La perfusion doit être interrompue jusqu'à 30 minutes avant la fin prévue de l'opération.

L'augmentation de la vitesse de perfusion peut prolonger la convalescence. L'ajout d'anesthésique, si nécessaire, pendant les périodes de stimuli douloureux, est mieux géré par des doses supplémentaires en bolus d'alfentanil (500 µg à 1 mg correspondant à 1-2 ml) ou par des concentrations faibles d'un agent volatil pour de brèves périodes.

Les patients souffrant de graves brûlures qui se présentent pour un bandage, etc., doivent recevoir une dose de charge 18-28 µg/kg/min pendant 30 minutes maximum sans recourir à une ventilation mécanique.

En chirurgie cardiaque, lorsqu'il est utilisé comme anesthésique unique, des doses comprises entre 12 et 50 mg/heure sont utilisées.

Populations particulières

Population pédiatrique

Du matériel permettant une ventilation assistée doit toujours être disponible lors de l'utilisation chez l'enfant de tout âge, même lors d'interventions de courte durée chez des enfants respirant spontanément.

Les données chez l'enfant sont limitées, particulièrement entre 1 mois et 1 an (voir rubrique 5.2).

Nouveau-nés (de 0 à 27 jours): Les paramètres pharmacocinétiques sont très variables chez les nouveau-nés, particulièrement chez les prématurés. La clairance et la liaison aux protéines sont plus

faibles et une dose plus faible d'alfentanil peut être requise. Les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés et la dose d'alfentanil doit être adaptée en fonction de la réponse.

Nourrissons et très jeunes enfants (de 28 jours à 23 mois): La clairance peut être supérieure chez les nourrissons et très jeunes enfants, comparée à celle de l'adulte. Il peut être nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion d'alfentanil pour maintenir l'analgésie.

Enfants (de 2 à 11 ans): La clairance peut être légèrement supérieure chez l'enfant et il peut être nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion.

Adolescents: Les paramètres pharmacocinétiques de l'alfentanil chez l'adolescent sont similaires à ceux de l'adulte et aucune adaptation posologique spécifique n'est requise.

Recommandations posologiques dans la population pédiatrique

En raison de la grande variabilité de réponse à l'alfentanil, il est difficile d'établir des recommandations posologiques chez le jeune enfant. Chez l'enfant plus âgé, une dose bolus de 10 à 20 µg/kg d'alfentanil pour induire une anesthésie (en complément du propofol ou d'une anesthésie par inhalation) ou une analgésie est considéré comme appropriée. Des boli supplémentaires d'alfentanil de 5 à 10 µg/kg peuvent être administrés à des intervalles appropriés.

Pour maintenir l'analgésie chez l'enfant au cours d'une opération, l'alfentanil peut être administré par perfusion à une vitesse de 0,5 à 2 µg/kg/min. La posologie peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins de chaque patient. En association avec un agent anesthésique par voie intraveineuse, la posologie recommandée est d'environ 1 µg/kg/min.

Les risques de complications respiratoires et de rigidité musculaire peuvent être augmentés lorsque l'alfentanil est administré à des nouveau-nés ou à de très jeunes enfants. Les précautions nécessaires sont détaillées en rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique

Des doses réduites peuvent être requises (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

La clairance de l'alfentanil n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Cependant, la fraction libre est augmentée et par conséquent, de faibles doses peuvent être requises (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujet âgé et sujet en mauvaise condition physique

La dose initiale doit être réduite chez le sujet âgé (> 65 ans) et le sujet en mauvaise condition physique. L'effet de la dose initiale doit être pris en compte avant l'injection de doses supplémentaires.

Patients présentant une comorbidité concomitante

L'alfentanil doit être ajusté avec prudence chez les patients avec les conditions suivantes:

- hypothyroïdie non contrôlée;
- maladie respiratoire, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire;
- alcoolisme ou insuffisance hépatique ou rénale.

Ces patients nécessitent également une surveillance postopératoire prolongée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Alfentanil Kalceks doit être délivré sous forme d'injections en bolus (interventions de courte durée), de bolus complété par des injections répétées, ou par perfusion (interventions chirurgicales longues et douloureuses).

Alfentanil Kalceks ne doit être administré que par des médecins spécialisés dans l'utilisation des anesthésiques généraux et dans la prise en charge des effets respiratoires des opioïdes puissants.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux autres opioïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression respiratoire

La dépression respiratoire est dose-dépendante et peut être inversée avec un antagoniste d'opioïde spécifique (naloxone). Plusieurs doses de naloxone peuvent être nécessaires, car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. L'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée et d'une perte de conscience, qui peuvent persister ou se répéter pendant toute la période postopératoire. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate. Le matériel de réanimation et les antagonistes des opioïdes doivent être facilement disponibles. Pendant l'anesthésie, l'hyperventilation peut modifier les réponses du patient au CO₂, entraînant une modification de la ventilation postopératoire.

Rigidité musculaire

La rigidité musculaire, qui peut aussi impliquer les muscles thoraciques, peut survenir et provoquer une dépression respiratoire. Elle peut être évitée par une administration en injection lente par voie intraveineuse (normalement suffisante pour de faibles doses), une prémédication avec des benzodiazépines et l'utilisation de myorelaxants. Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent être observés.

Myasthénie

Après une administration par voie intraveineuse, l'alfentanil peut provoquer une rigidité musculaire ce qui indique l'utilisation de myorelaxants. Par conséquent, l'alfentanil ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une myasthénie, car l'utilisation de myorelaxant n'est pas indiquée chez ces sujets.

Maladie cardiaque

Une bradycardie et éventuellement un arrêt cardiaque peuvent survenir dans le cas où le patient a reçu une dose insuffisante d'anticholinergique ou lorsque l'alfentanil est associé à des myorelaxants non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée avec de l'atropine.

Posologies spéciales à prendre en considérations

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, en particulier chez les patients hypovolémiques et les patients présentant une insuffisance cardiaque. Les doses d'induction doivent être adaptées et administrées lentement afin d'éviter une dépression cardiovasculaire. Des mesures appropriées doivent être prises pour maintenir une pression artérielle stable.

Une prudence est requise chez les patients présentant des traumatismes crâniocérébraux et une pression intracrânienne élevée. Des injections d'opioïdes rapides en bolus doivent être évitées en cas de troubles de la circulation intracérébrale, car une diminution transitoire de la pression artérielle a parfois été associée à une réduction de courte durée de la pression cérébrale de perfusion.

L'alfentanil doit être ajusté avec prudence chez les patients avec les conditions suivantes:

- hypothyroïdie non contrôlée;
- maladie respiratoire, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire;
- alcoolisme ou insuffisance hépatique ou rénale.

Ces patients nécessitent également une surveillance postopératoire prolongée.

Une attention particulière doit être observée chez les patients présentant une maladie obstructive des voies respiratoires ou une dépression respiratoire (s'ils ne sont pas ventilés).

Il est recommandé de prévenir les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) d'arrêter le traitement 2 semaines avant toute intervention chirurgicale (voir rubrique 4.5).

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

L'administration répétée d'opioïdes peut développer une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

L'alfentanil peut entraîner une dépendance en raison de sa structure chimique et ses caractéristiques morphinomimétiques. Il n'est pas attendu de dépendance à un agent anesthésiant lorsque l'alfentanil est uniquement administré en peropératoire (comme prévu).

Sujet âgé

La posologie doit être réduite chez les sujets âgés et les sujets en mauvaise condition physique (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Le risque de complications respiratoires lorsque l'alfentanil est administré à des nouveau-nés ou à de très jeunes enfants peut être supérieur au risque chez les enfants plus âgés et les adultes. Pour cette raison, les jeunes enfants doivent être surveillés immédiatement après que l'administration d'alfentanil ait débuté. Du matériel permettant une ventilation assistée doit toujours être disponible lors de l'utilisation chez l'enfant, quel que soit son âge, même lors d'interventions de courte durée chez des enfants respirant spontanément.

Si l'alfentanil est utilisé chez les nouveau-nés ou les jeunes enfants, l'utilisation simultanée d'un myorelaxant doit être envisagée compte tenu du risque de rigidité musculaire. Tous les enfants doivent être surveillés durant une période suffisante après l'arrêt du traitement par l'alfentanil afin de s'assurer du retour à une respiration spontanée.

En raison de la variabilité de la pharmacocinétique chez les nouveau-nés, une dose plus faible d'alfentanil peut être requise. Les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés et la dose d'alfentanil doit être adaptée en fonction de la réponse (voir rubrique 4.2).

Excipients

Si des volumes importants de solution sont administrés (par exemple plus de 6,5 ml, ce qui équivaut à plus de 1 mmol de sodium), il convient de tenir compte des éléments suivants : ce médicament contient 35,4 mg de sodium par ml de solution, ce qui équivaut à 0,18 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments modifiant l'effet de l'alfentanil

Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)

Les barbituriques, les benzodiazépines, les antipsychotiques (neuroleptiques), les anesthésiques généraux et autres sédatifs non sélectifs du SNC (par exemple l'alcool) peuvent majorer la dépression respiratoire due aux opioïdes.

Chez les patients ayant reçu tels médicaments, il peut être nécessaire de réduire la dose d'alfentanil par rapport à la dose usuelle. De la même façon, la dose de médicaments sédatifs du SNC doit être réduite après l'administration d'alfentanil.

L'utilisation concomitante de l'alfentanil chez les patients respirant spontanément peut augmenter le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (la gabapentine et la prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

Inhibiteurs CYP3A4 (cytochrome P450 3A4)

L'alfentanil est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4. *In vitro*, les données indiquent que les inhibiteurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (tels que kétoconazole, itraconazole, ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme de l'alfentanil. Chez l'homme, les données pharmacocinétiques montrent que le métabolisme de l'alfentanil est inhibé par le fluconazole, le voriconazole, l'érythromycine, le diltiazem et la cimétidine (inhibiteurs connus de l'enzyme cytochrome P450 3A4). Ils peuvent aussi augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, une surveillance particulièrement attentive sera requise pour le patient. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'alfentanil.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Le traitement par des IMAO doit être interrompu 2 semaines avant toute anesthésie ou intervention chirurgicale (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

La co-administration de l'alfentanil avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRSS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Effet de l'alfentanil sur d'autres médicaments

Après administration d'alfentanil, la dose des autres dépresseurs du SNC doit être réduite. Ceci est particulièrement important après une intervention chirurgicale, car une anesthésie profonde est accompagnée d'une dépression respiratoire marquée, pouvant persister ou se répéter en période postopératoire. L'administration d'un dépresseur du SNC, tel qu'une benzodiazépine, durant cette période peut considérablement augmenter le risque de dépression respiratoire.

Effet de l'alfentanil sur le métabolisme d'autres médicaments

En association avec l'alfentanil, la concentration sanguine en propofol est supérieure de 17 % comparée à celle observée en l'absence d'alfentanil. L'utilisation concomitante d'alfentanil et de propofol peut nécessiter une dose plus faible d'alfentanil.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'aucun effet tératogénique ou embryotoxique aigu n'a été observé pendant les études chez l'animal, il n'existe pas de données pertinentes pour évaluer tout effet nocif chez l'homme. En conséquence, l'utilisation d'Alfentanil Kalceks ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'après évaluation du rapport bénéfice-risque.

L'administration par voie intraveineuse pendant l'accouchement (y compris par césarienne) n'est pas recommandée car Alfentanil Kalceks traverse la barrière placentaire, et peut supprimer la respiration spontanée du nouveau-né. Si Alfentanil Kalceks est tout de même administré, du matériel de ventilation assistée doit être disponible immédiatement pour la mère et l'enfant en cas de besoin. Un antagoniste opioïde doit toujours être disponible pour le nouveau-né. Sa demi-vie pouvant être plus courte que celle de l'alfentanil, des administrations répétées de l'antagoniste opioïde pourront être nécessaires (voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'alfentanil est excrété dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement ou l'utilisation de lait maternel exprimé est contre-indiqué pendant les 24 heures suivant l'administration d'alfentanil.

Fertilité

Chez l'homme, les données sont limitées sur les effets de l'alfentanil sur la fertilité masculine ou féminine. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'alfentanil a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé que les patients ne conduisent pas ou n'utilisent pas de machines pendant au moins 24 heures après l'administration d'alfentanil.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'alfentanil a été évaluée chez 1 157 sujets qui ont participé à 18 études cliniques. L'alfentanil a été administré pour induire une anesthésie ou comme un adjuvant analgésique/anesthésique à une anesthésie locale ou générale pendant des interventions chirurgicales de courte, moyenne et longue durée. Ces personnes ont reçu au moins une dose d'alfentanil et ont généré des données de sécurité.

D'après les données de sécurité recueillies dans le cadre de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (incidence $\geq 5\%$) (avec incidence en %) étaient les suivants : nausées (17,0%), vomissements (14,0%), apnée (8,6%), mouvements volontaires anormaux (7,9%) et bradycardie (5,4%).

Les effets indésirables sont inclus dans le tableau ci-après qui décrit les effets indésirables rapportés avec l'alfentanil soit au cours des études cliniques soit après commercialisation.

Tableau 2 Effets indésirables

Affections du système immunitaire Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)	Réactions allergiques telles que réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et urticaire.
Affections psychiatriques Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)	Euphorie. Agitation, pleurs. Désorientation.
Affections du système nerveux Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)	Troubles du mouvement, vertiges, sédation, dyskinésie. Céphalées, somnolence, insensibilité aux stimuli. Perte de conscience (pendant la période postopératoire), convulsions, myoclonies.
Affections oculaires Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)	Troubles visuels. Myosis.

<p>Affections cardiaques Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p> <p>Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)</p>	<p>Bradycardie, tachycardie.</p> <p>Arythmie, diminution de la fréquence cardiaque.</p> <p>Arrêt cardiaque.</p>
<p>Affections vasculaires Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)</p>	<p>Hypotension, hypertension.</p> <p>Douleur veineuse.</p>
<p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)</p> <p>Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)</p>	<p>Apnée.</p> <p>Hoquets, hypercapnie, laryngospasme, dépression respiratoire (incluant une évolution fatale).</p> <p>Bronchospasme, épistaxis.</p> <p>Arrêt respiratoire, toux.</p>
<p>Affections gastro-intestinales Très fréquent ($\geq 1/10$)</p>	<p>Nausées, vomissements.</p>
<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)</p> <p>Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)</p>	<p>Dermatite allergique, hyperhidrose.</p> <p>Prurit.</p> <p>Erythème, rash.</p>
<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p>	<p>Rigidité musculaire.</p>
<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p> <p>Indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)</p>	<p>Frissons, douleur au site d'injection, fatigue.</p> <p>Douleur.</p> <p>Fièvre.</p>
<p>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</p>	<p>Douleur opératoire.</p> <p>Agitation postopératoire, complications respiratoires dues à l'anesthésie, confusion</p>

Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)	postopératoire. Complications neurologiques liées à l'anesthésie, complications opératoires, complications liées à l'intubation endotrachéale.
---	---

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant soient les mêmes que chez l'adulte, sauf pour les effets indésirables mentionnés ci-dessous.

Des cas de rigidité musculaire légère ou modérée ont été fréquemment observés chez le nouveau-né, alors que le nombre de nouveau-nés inclus dans les études cliniques était faible. Plus rarement, une rigidité sévère et des secousses pouvant être accompagnées de troubles transitoires de la ventilation peuvent se produire, particulièrement avec de fortes doses d'alfentanil ou lors d'injections intraveineuses rapides.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage se manifeste comme une extension de l'action pharmacologique de l'alfentanil. Différents degrés de dépression respiratoire peuvent survenir, allant d'une bradypnée à l'apnée.

Traitement

En cas d'hypoventilation ou apnée, il est nécessaire d'entreprendre une ventilation assistée ou contrôlée avec une oxygénation. Un antagoniste opioïde spécifique tel que la naloxone doit être administré afin de contrôler la dépression respiratoire. Ceci n'exclut pas d'autres contre-mesures instantanées. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste. Des doses répétées de l'antagoniste peuvent être donc nécessaires.

Si la dépression respiratoire est accompagnée d'une rigidité musculaire, il peut être nécessaire d'administrer un bloquant neuromusculaire par voie intraveineuse pour faciliter la respiration. Le patient doit être étroitement surveillé, la température corporelle et l'apport hydrique doivent être maintenus. Si l'hypotension est sévère ou si elle est persistante, la possibilité d'une hypovolémie doit être envisagée, et dans ce cas, elle doit être contrôlée par l'administration parentérale de fluide approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anesthésiques opioïdes, code ATC: N01AH02

L'alfentanil est un analgésique opioïde puissant, d'action rapide et brève, lié chimiquement au fentanyl. Après l'administration d'alfentanil par voie intraveineuse, le début d'action est presque

immédiat ; l'effet initial n'est que le quart de celui d'une dose analgésique équivalente au fentanyl. L'effet analgésique et de dépression respiratoire maximale est atteint en moins de 1 à 2 minutes. La période d'action de l'alfentanil n'est que le tiers de celui d'une dose analgésique équivalente au fentanyl et il est clairement dose-dépendante. Pour une analgésie supérieure à 60 minutes, la perfusion est privilégiée. La dépression respiratoire due à l'alfentanil sur la fréquence respiratoire et la ventilation alvéolaire est également plus courte que celle du fentanyl et dans la plupart des cas l'effet analgésique dure plus longtemps que la dépression respiratoire. La période et la sévérité de la dépression respiratoire est dose-dépendante.

Associé à d'autres analgésiques opioïdes et selon la dose et la vitesse d'administration, l'alfentanil peut provoquer une rigidité musculaire ainsi que de l'euphorie, un myosis et une bradycardie.

À des doses allant jusqu'à 200 µg/kg d'alfentanil, aucune augmentation significative de la concentration d'histamine ou des signes cliniques de libération d'histamine n'a été observée.

La récupération après l'administration d'alfentanil est généralement rapide et régulière, avec une faible incidence de nausées et de vomissements post-opératoires.

L'action de l'alfentanil est inversée par un antagoniste opioïde spécifique, comme la naloxone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'alfentanil est un opioïde synthétique ayant un effet pharmacologique µ-agoniste. L'alfentanil est utilisé uniquement par voie intraveineuse.

Distribution

Le faible degré d'ionisation (11 % à pH = 7,4) contribue significativement à la distribution rapide du produit. La distribution dans les tissus est limitée : le volume total de distribution varie de 0,4 à 1,0 L/kg, soit d'un quart à un dixième de celui du fentanyl.

La solubilité lipidique limitée de l'alfentanil et sa forte liaison aux protéines plasmatiques (92 %) contribuent à son volume de distribution limité.

Biotransformation

L'alfentanil est principalement métabolisé par le foie. Seulement 1 % de la substance active est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine. Les métabolites sont inactifs et 70 à 80 % de ces métabolites sont éliminés dans les urines.

Élimination

L'alfentanil est rapidement éliminé après administration intraveineuse. Des demi-vies d'élimination terminale variant de 83 à 223 minutes ont été observées. La clairance plasmatique chez les sujets de moins de 40 ans avoisine 356 ml/min, et diminue d'environ 8 % par décade au-delà de 40 ans.

L'excrétion se met en place rapidement : les demi-vies séquentielles de distribution de l'alfentanil sont de 1 à 14 min et la demi-vie totale varie entre 90 et 111 min (avec un intervalle allant de 50 à 150 min), qui sont des temps plus courts que ceux du fentanyl et du sufentanil. Lorsque l'état d'équilibre est atteint après perfusion, la demi-vie demeure inchangée.

Lorsque l'administration est arrêtée, le patient se réveille rapidement et ne ressent aucun effet secondaire aux opioïdes.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de l'alfentanil chez les sujets pédiatriques

Paramètres pharmacocinétiques de l'alfentanil chez les sujets pédiatriques			
	t _{1/2β} (heures)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Nouveau-nés prématurés (0 à 27 jours) Âge gestationnel: 25 à 40 semaines; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2

Nouveau-nés à terme (0 à 27 jours) Âge gestationnel: 35 à 41 semaines; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Nourrissons et très jeunes enfants 28 jours à 23 mois; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Enfants âgés de 2 à 11 ans; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescents âgés de 12 à 14 ans; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Note: Les données chez le nouveau-né, le nourrisson, le très jeune enfant et l'enfant sont présentées sous forme de fourchettes de valeurs moyennes.

CL = Clairance; $V_{d_{ss}}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre; $t_{1/2\beta}$ = demi-vie dans la phase d'élimination.

La liaison aux protéines est de 75 % chez le nouveau-né et augmente chez l'enfant jusqu'à 85 %.

Seules des données pharmacocinétiques limitées sur l'utilisation de l'alfentanil chez l'enfant sont disponibles. L'alfentanil est métabolisé par le CYP 3A4. L'activité du CYP 3A4 est faible chez les nouveau-nés et augmente après la naissance pour atteindre 30 à 40 % de l'activité chez l'adulte à l'âge de 1 mois. L'activité du CYP 3A4 augmente ensuite pour atteindre environ 45 % à l'âge de 6 mois, 80 % à l'âge de 12 mois et atteint les niveaux observés chez l'adulte à l'âge de 6 ans.

Insuffisance hépatique

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 50 µg/kg, la demi-vie terminale chez les sujets cirrhotiques est significativement plus longue que dans le groupe contrôle. Le volume de distribution reste inchangé. La fraction libre d'alfentanil est augmentée jusqu'à 18,5 % chez les patients cirrhotiques par rapport au groupe contrôle (11,5 %). Cette augmentation de la fraction libre associée à une réduction de la clairance plasmatique de 3,06 ml/min/kg chez le groupe contrôle à 1,60 ml/min/kg chez les sujets cirrhotiques conduit à un effet clinique prolongé et plus prononcé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Le volume de distribution et la clairance totale de la fraction libre sont similaires chez les insuffisants rénaux par rapport aux sujets sains. La fraction libre d'alfentanil chez l'insuffisant rénal est augmentée de 12,4 % à 19 % par rapport au groupe contrôle (10,3 % à 11 %). Ceci peut entraîner une augmentation de l'effet clinique de l'alfentanil (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, mutagenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. En ce qui concerne le potentiel cancérigène possible de l'alfentanil, aucune étude à long terme chez l'animal n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Durée de conservation après dilution

La stabilité chimique et physique a été démontrée pour 48 heures à 25°C et entre 2 à 8°C (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml et 10 ml de solution en ampoule en verre borosilicaté incolore de classe hydrolytique de type I munie d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut).

Les ampoules sont emballées sous barquette PVC, dans une boîte en carton.

Présentations:

5 ou 10 ampoules de 2 ml

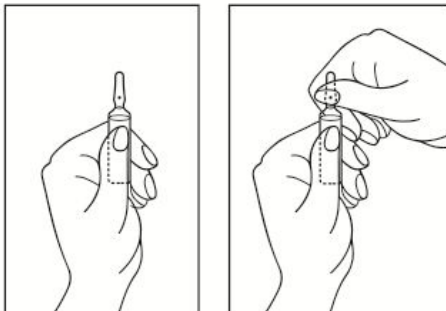
5 ou 10 ampoules de 10 ml

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique.

Instruction sur la préparation de la solution diluée :

- Inspectez visuellement l'ampoule avant utilisation. Seules des solutions limpides sans particules doivent être utilisées.
- Portez des gants de protection lorsque vous ouvrez l'ampoule.
- Ouvrez l'ampoule
 - 1) Orientez l'ampoule avec la pointe colorée vers le haut. S'il y a de la solution dans la partie supérieure de l'ampoule, tapotez doucement avec votre doigt pour faire passer toute la solution dans la partie inférieure de l'ampoule.
 - 2) Utilisez vos deux mains pour ouvrir l'ampoule. Tout en maintenant la partie inférieure de l'ampoule avec une main, utilisez l'autre main pour casser la partie supérieure de l'ampoule dans la direction opposée au point coloré (voir figure ci-dessous).



- Utilisez immédiatement le produit après l'ouverture de l'ampoule.
- Diluez le contenu de l'ampoule à une concentration de 25 à 80 µg/ml avec :
 - 0,9 % de solution de chlorure de sodium ou

- 5 % de solution de glucose ou
- une solution de Ringer-lactate.
- Jetez toute fraction non utilisée.
- Toute exposition cutanée accidentelle doit donner lieu à un rinçage de la zone exposée à l'eau claire. Évitez d'utiliser du savon, de l'alcool ou tout autre nettoyant pouvant causer une abrasion chimique ou physique de la peau.

Ces solutions diluées sont chimiquement et physiquement stables lorsqu'elles sont en contact avec des dispositifs d'administration intraveineuse largement utilisés.

Pour la durée de conservation de la solution diluée, voir rubrique 6.3.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ampoules 2 ml: BE544480

ampoules 10 ml: BE544497

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/08/2019

Date de dernier renouvellement : 12/09/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation du texte : 09/2024