

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapifen 0,5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Rapifen oplossing voor injectie bevat 0,544 mg alfentanil hydrochloride gelijkwaardig aan 0,5 mg alfentanil.

Rapifen wordt afgeleverd in ampullen van 2 ml en 10 ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Rapifen 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rapifen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen

- als een anesthesie-analgeticum. De kinetische eigenschappen (vlug werkzaam en snel geëlimineerd) maken dat Rapifen vooral aangewezen is voor kortdurende en poliklinische ingrepen. Bij ingrepen van langere duur kan de vereiste analgesie bereikt worden door bijkomende doses of door toediening via een infuus.
- om anesthesie te induceren.

Rapifen is geïndiceerd voor gebruik bij pasgeborenen, baby's en kinderen

- als een opiaat in combinatie met een hypnoticum om de anesthesie te induceren
- als een narcotisch analgeticum in combinatie met volledige anesthesie, voor zowel kortdurende als langdurige chirurgische ingrepen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rapifen dient te worden gebruikt als bolusinjecties (voor kortdurende ingrepen) of als bolus, aangevuld met bijkomende doses of met een infusie (voor langdurige pijnlijke chirurgische ingrepen).

De dosering van Rapifen wordt individueel bepaald. Factoren die daarbij een rol spelen, zijn: leeftijd, lichaamsgewicht, fysieke toestand, onderliggende pathologische toestand, gebruik van geneesmiddelen, type van anesthesie, type en duur van de operatie. Rapifen kan aan patiënten van elke leeftijd worden toegediend.

De initiële dosis dient verminderd te worden bij ouderen en bij verzwakte personen.

Volwassenen

1. bij kortdurende of poliklinische ingrepen:

Bij ingrepen van minder dan 10 minuten volstaat een intraveneuze bolusinjectie van 7 tot 15 µg/kg lichaamsgewicht (1 tot 2 ml/70 kg lichaamsgewicht). Bij langzame injectie (30 seconden) van die dosis kan in de meeste gevallen de spontane ademhaling gehandhaafd worden.

Als de operatie langer duurt, kunnen zo nodig iedere 10 tot 15 minuten bijkomende doses van 7 tot 15 µg/kg lichaamsgewicht (1 tot 2 ml/70 kg lichaamsgewicht) toegediend worden.

2. bij ingrepen van gemiddelde duur:

Afhankelijk van de duur van de ingreep is de dosering als volgt:

duur van de ingreep (min.)	Rapifen I.V.- bolusinjectie µg/kg lichaamsgewicht	Rapifen I.V. - bolusinjectie ml/70 kg lichaamsgewicht
10 – 30	20 – 40	3 – 6
30 – 60	40 – 80	6 - 12
> 60	80 - 150	12 - 20

Als de operatie langer duurt, kan de analgesie onderhouden worden met:

- bijkomende doses van 15 µg/kg lichaamsgewicht (2 ml/70 kg lichaamsgewicht) iedere 10 tot 15 minuten. Ter voorkoming van postoperatieve ademhalingsdepressie dient geen Rapifen gegeven te worden tijdens de laatste 10 minuten voor het (vermoede) einde van de operatie;

- een infuus van 1 µg/kg lichaamsgewicht/min. (0,14 ml/70 kg lichaamsgewicht/min.) tot 5 à 10 minuten voor het einde van de operatie.

Perioden van verhoogde pijnintensiteit kunnen gemakkelijk overbrugd worden door inspuiting van kleine doses Rapifen of door een tijdelijke verhoging van de infusiesnelheid. Bij het gebruik van Rapifen zonder lachgas/zuurstof of andere inhalatie-anaesthetica dient de onderhoudsdosis verhoogd te worden.

3. bij langdurige ingrepen:

Rapifen kan als anesthesie-analgeticum gebruikt worden bij operatieve ingrepen van lange duur, met name wanneer snelle extubatie gewenst is. De optimale analgesie en stabiliteit worden gehandhaafd door een individueel aangepaste initiële dosis en door aanpassing van de infusiesnelheid aan de operatieve stimuli en klinische reacties van de patiënt.

4. bij gebruik als inductiemiddel:

Een intraveneuze bolusinjectie van > 120 µg/kg lichaamsgewicht (17 ml/70 kg lichaamsgewicht) leidt tot hypnose en analgesie bij de patiënt, terwijl een goede cardiovasculaire stabiliteit gehandhaafd blijft. Tegelijkertijd dient er voor een voldoende spierrelaxatie gezorgd te worden.

Pediatrische patiënten

Er moet beademingsapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, zelfs voor kortdurende procedures bij spontaan ademende kinderen.

De gegevens bij kinderen, vooral in de leeftijdsgroep van 1 maand tot 1 jaar, zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

Pasgeborenen (0 t.e.m. 27 dagen): De farmacokinetiek is erg variabel bij pasgeborenen, vooral bij prematuren. De klaring en eiwitbinding zijn lager en er kan een lagere dosis alfentanil noodzakelijk zijn. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden opgevolgd en de dosis alfentanil moet worden getitreerd in overeenstemming met de respons.

Baby's en peuters (28 dagen t.e.m. 23 maanden): De klaring kan hoger zijn bij baby's en peuters in vergelijking met volwassenen. Voor het in stand houden van de analgesie kan het nodig zijn om de infusiesnelheid van alfentanil te verhogen.

Kinderen (2 t.e.m. 11 jaar): De klaring kan iets verhoogd zijn bij kinderen en het kan nodig zijn om de infusiesnelheid te verhogen.

Jongeren: De farmacokinetiek van alfentanil bij jongeren is vergelijkbaar met die bij volwassenen en er zijn geen specifieke dosisaanbevelingen nodig.

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten

Door de grote variatie in de respons op alfentanil is het moeilijk om dosisaanbevelingen voor jongere kinderen te geven. Voor oudere kinderen wordt een bolusdosis van 10 tot 20 µg/kg alfentanil voor de inleiding van anesthesie (d.w.z. als aanvulling op propofol of inhalatie-anesthetica) of als analgeticum geschikt geacht. Er kunnen aanvullende bolus van 5 tot 10 µg/kg alfentanil worden toegediend op geschikte intervallen.

Om de analgesie in stand te houden bij kinderen tijdens een operatie kan Rapifen worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 2 µg/kg/min. De dosis moet worden verhoogd of verlaagd overeenkomstig de behoeften van de individuele patiënt. Bij combinatie met een intraveneus anestheticum is de aanbevolen dosis ongeveer 1 µg/kg/min.

Er kan een verhoogd risico op respiratoire complicaties en spierrigiditeit bestaan als alfentanil wordt toegediend aan pasgeborenen en zeer jonge kinderen. De noodzakelijke voorzorgsmaatregelen staan gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4.

Compatibiliteit:

Indien gewenst, kan Rapifen verdund worden met een oplossing van natriumchloride of glucose voor intraveneuze perfusie. Deze verdunningen zijn verenigbaar met plastieken perfusiesets en moeten binnen de 24 uren na bereiding worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere morfinomimetica.
- Het gebruik van Rapifen buiten de anesthesie en in afwezigheid van een degelijk uitgeruste chirurgische dienst (met geschikte hartmonitoring en reanimatie apparatuur, antidota).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rapifen valt onder de bepalingen van de wet op verdovende middelen. Zoals met alle krachtige morfine-achtige analgetica gaat een sterk analgetisch effect van Rapifen gepaard met een relatief diepe ademhalingsdepressie. Deze ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden opgeheven door specifieke antagonist, zoals naloxon (zie rubriek 4.9). Na toediening van hoge dosissen tijdens de anesthesie (diepe analgesie) kunnen de ademhalingsdepressie en het bewustzijnsverlies persisteren of heroptreden tijdens de postoperatieve fase. Daarom moet de patiënt nauwgezet worden bewaakt.

Als algemene regel geldt dat men steeds een antidotum en reanimatie-apparaat bij de hand moet hebben wanneer Rapifen wordt gebruikt. Het toepassen van hyperventilatie tijdens de anesthesie kan bij de patiënt de respons op CO₂ beïnvloeden met gevolgen voor de postoperatieve ademhaling. Eventuele spierrigiditeit, die een intubatie zou kunnen bemoeilijken, kan opgeheven worden door het toedienen van een spierverlappende medicatie (b.v. succinylcholine of niet-depolariserende spierrelaxantia). Bij lage doseringen kan de spierrigiditeit vermeden worden door Rapifen traag in te spuiten (I.V.). Benzodiazepines in de premedicatie verminderen het optreden en de intensiteit van de spierrigiditeit.

Niet-epileptische myoclonieën kunnen zich voordoen.

Bradycardie en mogelijk hartstilstand kunnen zich voordoen (bij gevoelige personen en dikwijls bij kinderen) in omstandigheden waarbij de patiënt een onvoldoende dosis anticholinergica kreeg toegediend of wanneer niet-vagolytische spierrelaxantia worden gebruikt. Bradycardie kan met atropine behandeld worden (0,5 mg/volw.). Om bradycardie te voorkomen, is het aangewezen om juist voor de inductie een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen. Het voorafgaand opvullen van het vaatbed (met fysiologisch serum of een glucose-oplossing) is aan te raden bij dehydratie. Oudere personen zijn soms gevoelig voor het vasodilaterende effect van Rapifen.

Opiaten kunnen vooral bij hypovolemische patiënten hypotensie veroorzaken. Aangepaste maatregelen zijn vereist om de bloeddruk stabiel te houden. Het snel toedienen van een bolusinjectie met opiaten moet worden vermeden bij patiënten met een verstoord intracerebraal aanpassingsvermogen; bij die patiënten kan een voorbijgaande daling van de gemiddelde arteriële druk gebeuren samen met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.

Voorzichtigheid is geboden bij niet-gecontroleerde hypothyreoïdie, schedel- en hersentrauma's en situaties waarbij een verhoogde intracraniale druk bestaat, adrenocorticoïde insufficiëntie, nier- of leverinsufficiëntie, longlijden of verminderde respiratoire reserve (o.a. bestaande respiratoire depressie door andere medicatie en chronisch obstructief longlijden), cor pulmonale, prostaathypertrofie, acuut alcoholisme, of wanneer de patiënt andere stoffen inneemt die centraal deprimerend werken (b.v. barbituraten, halogeengassen, benzodiazepines enz.).

Bij anesthesieën bij personen die een verslaving aan opiaten vertonen, moet men enerzijds voorzien in hogere doses Rapifen tijdens de anesthesie en anderzijds maatregelen nemen om abstinenteverschijnselen te voorkomen in de directe postoperatieve fase.

Men dient het best geen Rapifen meer toe tijdens de laatste 10 minuten voor het einde van de operatie en houdt er rekening mee dat bij het gebruik van hoge doses nog gedurende meerdere uren na het beëindigen van de toediening van Rapifen beademing noodzakelijk kan zijn.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid): ook hier geldt de opmerking dat de meestal eenmalige en kortdurende toepassing van Rapifen in de anesthesie dit probleem sterk relativeert. Rapifen kan, zoals alle morfines en hun derivaten, aanleiding geven tot lichamelijke en psychische afhankelijkheid (respectievelijk addictie en toxicomanie) en stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder, OUD). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornis in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen). Ook stelt men vast dat in de loop van de tijd voor een zelfde analgetisch effect meer van het geneesmiddel nodig is (gewenning of tolerantie). De addictie neemt meestal toe met de duur en de toegediende dosis.

Bij het afbreken van de medicatie, het vervangen door een minder krachtig morphinomimeticum of het toedienen van een antagonist kan een abstinentiesyndroom ontstaan, met o.a. evenwichtsstoornissen, beven en angst, braken, diarree en bloeddrukstijging.

Pediatrische patiënten

Er kan een hoger risico op respiratoire complicaties bestaan als alfentanil wordt toegediend aan pasgeborenen en zeer jonge kinderen dan als het wordt gebruikt bij oudere kinderen en volwassenen. Daarom moeten jonge pediatrie patiënten worden bewaakt onmiddellijk nadat de toediening van alfentanil is gestart. Er moet beademingsapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, zelfs voor kortdurende procedures bij spontaan ademende kinderen.

Als alfentanil wordt gebruikt bij pasgeborenen en jonge kinderen, moet het gelijktijdig gebruik van een spierrelaxans worden overwogen vanwege het risico op spierrigiditeit. Alle kinderen moeten voldoende lang worden bewaakt na stopzetting van de behandeling met alfentanil om er zeker van te zijn dat de spontane ademhaling weer op gang is gekomen.

Vanwege de variabele farmacokinetiek bij pasgeborenen kan een lagere dosis alfentanil noodzakelijk zijn. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden opgevolgd en de dosis alfentanil moet worden getitreerd in overeenstemming met de respons (zie rubriek 4.2).

Voor Rapifen 2 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor Rapifen 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie **Geneesmiddelen die het effect van alfentanil wijzigen**

- MAO-remmers: de MAO-remmers zouden ook de enzymen onderdrukken die centraal werkende substanties (sedativa, antihistaminica, opiaten enz.) metaboliseren.

Ten gevolge daarvan kan, wat Rapifen betreft, een intenser en langduriger effect (ademhalingsdepressie inbegrepen) voorkomen. Een behandeling met MAO-remmers dient derhalve 14 dagen vóór een anesthesie waarbij een opiaat (dus ook Rapifen) moet worden toegediend, stopgezet te worden.

Belangrijke ongewenste effecten zijn reeds opgetreden tijdens de toediening van anesthetica bij bepaalde patiënten die behandeld werden met MAO-inhibitoren.

- andere centraal deprimerende geneesmiddelen: sommige substanties, zoals barbituraten, benzodiazepines, fenothiazinederivaten, halogeengassen en andere niet-selectieve centraal deprimerende substanties (b.v. alcohol), kunnen de ademhalingsdepressieve activiteit van de opiaten (ook van Rapifen) versterken. Dat gebeurt via verschillende mogelijke mechanismen (door interacties op het metabolisme, op de activiteit ter hoogte van de receptor of door een intrinsieke additieve activiteit). In geval van gelijktijdige toediening kan een lagere dosering van Rapifen nodig zijn. Omgekeerd moet ook na de toediening van Rapifen de dosering van zulke geneesmiddelen worden verlaagd. Het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

- andere geneesmiddelen: alfentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4. In vitro gegevens wijzen erop dat sterke inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 (zoals ketoconazole, itraconazole, ritonavir) het metabolisme van alfentanil kunnen inhiberen. Beschikbare farmacokinetische gegevens bij de mens geven aan dat het metabolisme van alfentanil geïnhibeerd wordt door fluconazole, voriconazole, erythromycine, diltiazem en cimetidine (gekende inhibitoren van het cytochroom P450 3A4). In het geval van cimetidine stelde men een verdubbeling vast van de plasmaconcentratie van Rapifen, vooral de eerste 2 uren na toediening van een eenmalige dosis van 200 tot 400 mg cimetidine, en een verdrievoudigde plasmaconcentratie na een dagenlange voorbehandeling met cimetidine (1000 tot 2000 mg per dag). Dit kan het risico op verlengde of uitgestelde respiratoire depressie verhogen. Simultaan gebruik van dergelijke geneesmiddelen en alfentanil vereist een nauwgezette opvolging en observatie van de patiënt. Het kan in het bijzonder nodig zijn om de dosis alfentanil te verlagen.

Invloed van alfentanil op het metabolisme van andere geneesmiddelen

In combinatie met Rapifen zijn de plasmaconcentraties van propofol 17% hoger dan in afwezigheid van Rapifen. Bij concomitant gebruik van alfentanil en propofol kan een lagere dosis Rapifen vereist zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Hoewel bij dieronderzoeken geen teratogene of acute embryotoxische effecten werden waargenomen, bestaan er onvoldoende gegevens om een mogelijke schadelijkheid bij de mens te beoordelen (zie rubriek 5.3). Men dient derhalve de mogelijke risico's tegen de potentiële voordelen af te wegen alvorens dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap toe te dienen.

Intraveneuze toediening tijdens de bevalling (met inbegrip van een keizersnede) wordt niet aanbevolen omdat Rapifen de placenta passeert en omdat het ademhalingscentrum van de foetus bijzonder gevoelig is voor opiaten. Als Rapifen desondanks toch wordt toegediend, moet er beademingsapparatuur onmiddellijk voorhanden zijn om zo nodig te gebruiken. Er moet altijd een opiaatantagonist voor het kind voorhanden zijn. De halfwaardetijd van de opiaatantagonist kan korter zijn dan de halfwaardetijd van alfentanil en daarom moet herhaalde toediening van de opiaatantagonist worden overwogen.

Borstvoeding:

Voor Rapifen zijn geen gegevens voorhanden omtrent de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk. Borstvoeding wordt dus afgeraden in de 24 uren die volgen op de aanwending van Rapifen. Indien nodig kan men eventueel de eerste melk kolven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Slechts voldoende tijd na het toedienen van Rapifen zal het besturen van voertuigen of het gebruik van machines overwogen worden. De individuele reacties zijn sterk verschillend. Gemiddeld kan een wachttijd van 3 tot 6 uur overwogen worden na doses van 1 tot 3 ml en 12 tot 24 uur na hogere doses en infusies.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Rapifen werd geëvalueerd bij 1157 deelnemers in 18 klinische studies. Rapifen werd toegediend als een middel voor het induceren van een anesthesie of als analgesie/anesthesie adjuvans in combinatie met een regionale en algemene anesthesie voor korte, middellange en lange chirurgische procedures. Deze deelnemers kregen ten minste één dosis Rapifen waarvoor veiligheidsgegevens werden gerapporteerd. Op basis van samengevoegde veiligheidsgegevens van deze klinische studies waren de meest frequent gemelde (incidentie $\geq 5\%$) bijwerkingen (incidentie in %): nausea (17,0); braken (14,0); apneu (8,6); bewegingsstoornissen (7,9); en bradycardie (5,4).

De volgende tabel toont bijwerkingen die gemeld werden bij gebruik van Rapifen in klinische studies of bij post-marketing ervaring, met inbegrip van de hogergemelde bijwerkingen. De gebruikte frequentie categorieën zijn gebaseerd op de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem / Orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentiecategorie				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen					overgevoeligheid (met inbegrip van anafylactische reacties, anafylactoïde reacties; en urticaria)
Psychiatrische stoornissen		euforische stemming		agitatie; huilen	desoriëntatie
Zenuwstelsel- aandoeningen		bewegingsstoornissen; duizeligheid; sedatie; dyskinesie	hoofdpijn; sommolentie; afwezigheid van reactie op stimuli		bewustzijnsverlies (postoperatieve periode); convulsies; myoclonus
Oogaandoeningen		gezichtsstoornissen			miosis
Hartaandoeningen		bradycardie; tachycardie	hartritmestoornissen; daling van de hartfrequentie		hartstilstand
Bloedvat- aandoeningen		hypotensie; hypertensie; bloeddruk-daling; bloeddrukstijging		veneuze pijn	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		apneu	hikken; hypercapnie; larynxspasme; ademhalings- depressie (met inbegrip van gevallen met fatale afloop)	bronchospasme; epistaxis	ademhalingsstilstand; hoest
Maagdarmstelsel- aandoeningen	nausea; braken				
Huid- en onderhuid- aandoeningen			allergische dermatitis; hyperhidrosis	pruritus	erytheem; huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		spierstijfheid			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		rillingen; pijn op de injectieplaats; vermoeidheid	pijn		koorts
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		pijn van de procedure	postoperatieve agitatie; complicaties van de luchtwegen door de anesthesie; postoperatieve verwardheid	neurologische complicaties van de anesthesie; complicaties van de procedure; complicaties van de endotracheale intubatie	

Pediatrische patiënten

Er wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen gelijk zijn aan die bij volwassenen, met uitzondering van:

Lichte tot matige spierrigiditeit is vaak waargenomen bij pasgeborenen, hoewel het aantal pasgeborenen in klinische onderzoeken klein was.

Ernstige rigiditeit en stuip trekkingen kunnen minder vaak voorkomen en kunnen gepaard gaan met een tijdelijk verstoorde ademhaling, vooral bij hoge doses Rapifen of bij een snelle intraveneuze injectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Aanwijzingen en symptomen:

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid zal het klinisch beeld in de eerste plaats bepaald worden door de ademhalingsdepressie, variërend van bradypnoe tot apnoe. De dosis die klinisch een belangrijke ademhalingsdepressie kan veroorzaken, bedraagt voor volwassenen 2 tot 3 ml en voor kinderen 15 tot 20 µg/kg lichaamsgewicht.

Behandeling:

Het toedienen van een antagonist is noodzakelijk (0,4 mg naloxon indien nodig te herhalen om de 2 à 3 minuten, omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werking van de antagonist). Bij hypoventilatie of apnoe moet zuurstof worden toegediend en moet de ademhaling worden ondersteund. Als de ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierstijfheid, kan een I.V. spierrelaxans nodig zijn om de ventilatietechnieken te vergemakkelijken. De patiënt moet van dichtbij worden gevolgd. De lichaamstemperatuur moet behouden blijven en de vochttoevoer moet toereikend zijn. Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hypovolemie en moet desnoods aanvullend parenterale vochttoediening worden verstrekt.

N.B.: Sterke miosis is een pathognomonisch teken van overdosering. Bij langdurige hypoxie slaat miosis om in mydriasis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ZENUWSTELSEL, ANESTHETICA, Algemeen, Opioid anestetica
ATC-code: N01A H02

Analgesie:

Alfentanil is een zeer snel en kort werkend opioïd of centraal analgeticum, dat behoort tot de 4-anilinopiperidines. De zeer krachtige analgetische werking (equi-analgetische doses bij de rat, I.V.: 1 mg morfine = 0,014 mg alfentanil) berust op een interactie met de opiaatreceptoren. Na intraveneuze toediening volgt een bijna ogenblikkelijke analgetische activiteit en respiratoire depressie, met een maximale werking na 1

minuut. Door die eigenschap verschilt Rapifen duidelijk van fentanyl en morfine (respectieve maximale werking na 4 en na 30 minuten). De werkingsduur van Rapifen is 3 maal korter dan die van een equi-analgetische dosis fentanyl en is afhankelijk van de dosis.

Alle effecten van alfentanil zijn snel en volledig omkeerbaar met een specifieke opioïdantagonist zoals naloxon.

Inhibitie van stressreacties:

De brede veiligheidsmarge van Rapifen (bij dierproeven (rat): letale dosis/effectieve dosis = 1080) maakt het mogelijk niet alleen pijn, maar ook de vegetatieve "stress" die met pijn gepaard gaat, weg te nemen. Zo is een dosis van 7 tot 30 µg/kg (1 tot 4 ml/volv. I.V.) in staat de pijnsensatie te neutraliseren, maar is 30 tot 150 µg/kg (4 tot 20 ml/volv. I.V.) nodig om - via een effect op de thalamus en hypothalamus - een min of meer volledige inhibitie te bekomen van overmatige reactionele stijgingen van ACTH, oxytocine, antidiuretisch hormoon, prolactine, cortisol, aldosteron, catecholaminen, glucagon, thyroxine, renine e.a. en van dalingen van o.a. insuline en testosteron. Rapifen blokkeert de hormonale reacties beter en sneller dan fentanyl. De diepte van de analgesie kan worden aangepast aan de chirurgische noden. De kinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) hebben tot gevolg dat zowel de analgesie als de inhibitie van de stresstoestand van korte duur zijn. Voor een adequate toepassing bij een analgesie die langer duurt dan 45 tot 60 minuten, is een infuus beter geschikt (zie rubriek 4.2).

Ademhalingsdepressie:

De ademhalingsonderdrukkende activiteit bestaat uit een daling van de ademhalingsfrequentie en de gevoeligheid voor CO₂. De duur en graad van de ademhalingsdepressie zijn dosisafhankelijk. Spontane ademhaling is meestal mogelijk bij plasmaconcentraties van minder dan 100 à 200 ng/ml Rapifen (na toediening van ± 20 µg/kg of 3 ml Rapifen aan een volwassene). Die doses zijn gemiddelden en kunnen individueel verschillen. De ademhalingsdepressie door Rapifen is minder diep en beduidend korter dan die na equi-analgetische doses fentanyl.

Hypnose:

Omwille van zijn kinetische eigenschappen (o.a. het snel bereiken van de cerebrale weefsels) kan Rapifen in hoge doses (> 120 µg/kg) ook als morfinomimetisch hypnoticum gebruikt worden. De daarbij voorkomende typische opiaateffecten (o.a. spierstijfheid en lichte bradycardie) zijn gemakkelijk te neutraliseren door vooraf of terzelfder tijd respectievelijk een spierverslappende en een anticholinergische medicatie toe te dienen. De slaapinductie gebeurt zeer snel (binnen 10 tot 25 seconden), is evenwaardig aan andere technieken en waarborgt bovendien een goede cardiovasculaire stabiliteit en stressbescherming bij intubatie.

Miosis:

Voor dit effect wordt geen tolerantie beschreven. Het kan dus steeds gelden als een pathognomonisch teken van de impregnatie van Rapifen.

Nausea en braken:

Door prikkeling van de chemoreceptor-triggerzone kunnen nausea en braken uitgelokt worden. Bij hogere doses blijkt eerder een anti-emetisch effect te bestaan. Zo beschermt een dosis van 0,056 mg/kg gedurende 15 minuten en een dosis van 0,200 mg/kg gedurende 1 uur de hond en de rat tegen braken opgewekt door apomorfine.

Andere centrale effecten:

Spierstijfheid kan optreden, waarschijnlijk als gevolg van de werking ter hoogte van de substantia nigra en het corpus striatum. Andere morfinomimetische effecten, zoals euforie en hoestdemping, zijn voor Rapifen minder relevant.

Gastro-intestinale effecten:

Die zijn samen te vatten in een daling van de propulsieve motiliteit, een secretievermindering en een verhoging van de tonus (gaande tot spasmen) van de sfincters van het maagdarmkanaal.

Cardiovasculaire effecten:

Een vermoedelijk vagale (cholinergische) activiteit bij lage doses veroorzaakt een lichte bradycardie en een lichte vermindering van de systemische vasculaire weerstand, zonder dat een significante bloeddrukdaling optreedt. Bij kinderen kan het bradycardie-effect duidelijker aanwezig zijn. Een anticholinergicum kan daarbij zowel preventief als curatief nuttig zijn. Bij personen met een zekere graad van dehydratie en bij oudere patiënten kan een daling van de perifere weerstand een meer uitgesproken bloeddrukdaling tot gevolg hebben. Een voorafgaande opvulling van het vaatbed (met fysiologisch serum of glucose à 5 %) voorkomt die bloeddrukdaling.

Voor het overige is de cardiovasculaire stabiliteit zeer groot als gevolg van de minieme effecten op de cardiale "preload", "output" en O₂-consumptie.

Directe effecten op de hartspierfunctie werden niet waargenomen. Rapifen maakt geen histamine vrij (in tegenstelling tot morfine en pethidine).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alfentanil is een synthetisch opiaat met μ -agonistische farmacologische effecten.

Distributie

De sequentiële distributiehelfwaardetijden van alfentanil zijn 0,4-2,2 min. en 8-32 min. De lage ionisatiegraad (11 % bij een pH = 7,4) draagt bij aan een snelle doch beperkte weefsel distributie. Het distributievolume in het centraal compartiment (V_c) bedraagt 1,27-4,81 L en het totaal distributievolume bij steady-state (V_{dss}) is 12,1-98,2 L. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 92 %.

Metabolisme

De metabolisatie gebeurt voornamelijk in de lever. In onveranderde vorm vindt men slechts 1 % van de actieve stof terug in de urine. De metabolieten zijn inactief en worden voor 70 tot 80 % via de urine uitgescheiden.

Uitscheiding

Alfentanil wordt na intraveneuze toediening snel uitgescheiden. Terminale eliminatiehelfwaardetijden van 83-223 min. werden gemeld. De plasmaklaring bij jonge patiënten bedraagt gemiddeld 356 ml/min. en neemt af met de leeftijd.

Slechts 1% onveranderd alfentanil wordt in de urine aangetroffen.

Na het bereiken van een "steady state"-waarde blijft de eliminatiehelfwaardetijd onveranderd. Na stopzetting van de toediening is de patiënt snel wakker en vrij van morfinomimetische nawerkingen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De gegevens bij kinderen zijn beperkt. De waarden voor de farmacokinetische parameters zijn opgenomen in de tabel hieronder.

Farmacokinetische parameters van alfentanil bij pediatrische proefpersonen			
	t_{1/2β} (uur)	CL (ml/kg/min)	Vd_{ss} (l/kg)
Premature pasgeborenen (0-27 dagen) Zwangerschapsduur 25-40 weken; n= 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
A terme pasgeborenen (0-27 dagen) Zwangerschapsduur 35-41 weken; n= 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Baby's en peuters (28 dagen-23 maanden); n= 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Kinderen (2-11 jaar); n= 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Jongeren (12-14 jaar); n= 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Nota: de gegevens voor pasgeborenen, baby's en kinderen worden vermeld als een bereik van gemiddelde waarden.

CL = klaring, Vd_{ss} = distributievolume bij steady-state, t_{1/2β} = halfwaardetijd in de eliminatiefase.

De binding aan plasma-eiwitten is 75% bij pasgeborenen en stijgt tot 85% bij kinderen.

De farmacokinetische informatie over het gebruik van alfentanil bij kinderen is beperkt. Alfentanil wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. De activiteit van CYP3A4 is laag bij pasgeborenen en stijgt na de geboorte tot 30 à 40% van het niveau bij volwassenen op de leeftijd van 1 maand.

Verminderde leverfunctie

Na toediening van één enkele intraveneuze dosis van 50 µg/kg is de terminale halfwaardetijd bij cirrotische patiënten significant langer dan bij controlepatiënten. Het distributievolume blijft onveranderd. De vrije fractie van alfentanil stijgt bij patiënten met cirrose tot 18,5% vergeleken met 11,5% bij controlepatiënten. Deze toename van de vrije fractie samen met een daling van de klaring van 3,06 ml/min/kg bij controlepatiënten tot 1,60 ml/min/kg bij patiënten met een cirrose zal tot meer langdurige en uitgesproken effecten leiden (zie rubriek 4.4.).

Verminderde nierfunctie

Het distributievolume en de klaring van de vrije fractie zijn vergelijkbaar bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij gezonde controlepatiënten. De vrije fractie van alfentanil is bij patiënten met nierinsufficiëntie gestegen van 12,4 tot 19% vergeleken met 10,3 tot 11% bij controlepatiënten. Dit kan oorzaak zijn van een toename van het klinische effect van alfentanil (zie rubriek 4.4.).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alfentanil werd getest in een reeks niet-klinische veiligheidsstudies waaronder: toxiciteit bij toediening van een eenmalige intraveneuze dosis (muis, rat, cavia, hond); toxiciteit bij herhaalde intraveneuze toediening tot 1 maand bij honden en ratten; intraveneuze reproductiestudies voor onderzoek van de vruchtbaarheid en de algemene

reproductieve eigenschappen bij ratten, de teratogeniciteit en de embryotoxiciteit bij ratten en konijnen, en de perinatale/postnatale reproductie bij ratten.

De mutageniciteit werd geëvalueerd in zowel in vitro als in vivo studies waaronder: in vitro punt- en/of genmutatiestudies met *Salmonella typhimurium* en in vivo micronucleus tests bij ratten voor het onderzoek van chromosomale afwijkingen en de dominant letale test bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Sommige speciale studies voor het evalueren van de intra-arteriële toediening, de afgifte van histamine en de hemolyse werden eveneens uitgevoerd.

De resultaten voor de toxiciteit bij éénmalige en herhaalde toediening, de reproductie, de mutageniciteit evenals speciale studies wezen uit dat alfentanil goed werd verdragen en een brede veiligheidsmarge had in vergelijking met de waarden voor ED₅₀ bij dieren. De waargenomen toxiciteit en de mortaliteit waren in deze diersmodellen doorgaans gerelateerd aan hoge toxische dosissen, boven het voorgestelde klinische therapeutische bereik (2,6 tot 83 maal) of waren het gevolg van de overdreven farmacologische activiteit van het middel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrium chloride, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 2 ml (1 mg alfentanil) of 10 ml (5 mg alfentanil) met een inspuitsbare oplossing.

De parenterale toediening kan subcutaan, intramusculair of intraveneus gebeuren.

Verpakkingen van 5 x 2 ml en 10 x 2 ml ampullen en klinische verpakking van 30 (3 x 10 dozen) x 2 ml ampullen.

Verpakkingen van 5 x 10 ml en 10 x 10 ml ampullen en klinische verpakking van 50 (5 dozen van 10) x 10 ml ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Een medisch voorschrift is verplicht en moet voldoen aan de vereiste wettelijke modaliteiten voor verdovende middelen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ampullen 2 ml: BE121956
ampullen 10 ml: BE121965

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

03/02/1983

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025