

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RAPIFEN, 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alfentanilhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 0,544 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 0,5 mg Alfentanil).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Sterile, konservierungsmittelfreie, isotonische, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RAPIFEN ist bei Erwachsenen indiziert als Analgetikum bei Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie.

RAPIFEN ist bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen indiziert als:

- ein Opioidanalgetikum in Verbindung mit einem Hypnotikum zur Einleitung einer Anästhesie
- ein Opioidanalgetikum in Verbindung mit einer Allgemeinanästhesie sowohl für kurze als auch langdauernde operative Eingriffe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell erfolgen unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, bestehender Begleiterkrankungen und Medikation, einschließlich der Art des Anästhesie- und Operationsverfahrens.

Erwachsene

a) einmalige Bolusinjektion zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie

1. Kurzeingriffe (bis 10 Minuten)
15–20 Mikrogramm Alfentanil/kg KG entspr. 2–3 ml RAPIFEN/70 kg KG i. v.

2. mittlere Eingriffe (10–30 Minuten)
20–40 Mikrogramm Alfentanil/kg KG entspr. 3–6 ml RAPIFEN/70 kg KG i. v.

3. längere Eingriffe (30–60 Minuten)
40–80 Mikrogramm Alfentanil/kg KG entspr. 6–12 ml RAPIFEN/70 kg KG i. v.

Bei Langzeiteingriffen (> 60 Minuten) ist nach einer angemessenen Bolusinjektion eine Infusion zur Aufrechterhaltung vorzuziehen (siehe Abschnitt 5.1).

b) fraktionierte Bolusinjektionen bei Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Bei wiederholter Anwendung werden fraktionierte Bolusinjektionen in einem Dosisbereich von 5–15 Mikrogramm Alfentanil/kg KG/15 min gegeben.

c) Infusion bei Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie kann RAPIFEN auch in einer Infusion verabreicht

werden. Hier empfiehlt sich eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,5–3,0 Mikrogramm Alfentanil/kg KG/min. Die Verabreichung erfolgt am besten im Perfusor.

Hinweise:

Die Atemdepression nach RAPIFEN kann – vor allem nach Infusionsanwendung oder hohen Dosen – bis in die frühe postoperative Phase hineinreichen oder bei nachlassender Vigilanz wieder auftreten. Daher sind die Patienten adäquat zu überwachen. Die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung (inkl. Opioidantagonisten) muss sofort verfügbar sein.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die RAPIFEN-Dosis reduziert werden. Die Wirkung der initialen Dosis sollte bei der Bemessung weiterer Dosen in Betracht gezogen werden.

Eine bestehende Nieren- und/oder insbesondere eine Leberinsuffizienz kann eine veränderte Pharmakokinetik bewirken und damit eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Bei Patienten unter chronischer Therapie mit Opioiden oder solchen mit anamnestisch bekanntem Opioidabusus kann von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

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 bis 27 Tage): Die Pharmakokinetik ist bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, sehr variabel. Die Plasmaclearance und Proteinbindung sind geringer, so dass eventuell eine niedrigere RAPIFEN-Dosis benötigt wird. Neugeborenen 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 RAPIFEN 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 Mikrogramm/kg KG Alfentanil zur Einleitung der Anästhesie (d. h. zur Ergänzung von Propofol oder einer Inhalationsnarkose) oder als Analgetikum als angemessen er-

achtet. In angemessenen Abständen können zusätzliche Injektionen von 5 bis 10 Mikrogramm/kg KG Alfentanil verabreicht werden. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie bei Kindern während einer Operation kann eine RAPIFEN-Infusion mit einer Rate von 0,5–2 Mikrogramm/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 Mikrogramm/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.

Art der Anwendung

RAPIFEN soll als Bolus (kurze Eingriffe), fraktionierte Bolusinjektionen oder Infusion (lange, schmerzhaft Operationen) gegeben werden.

RAPIFEN ist für Kurz- und Langzeitnarkosen geeignet. Im Allgemeinen wird die letzte RAPIFEN-Gabe 15 Minuten vor dem zu erwartenden Operationsende gegeben. Es kann einmalig und wiederholt angewendet werden. Bei Infusionsanwendung sollte die Infusion ca. 20–30 Minuten vor Operationsende beendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opiode oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entsprechen denjenigen aller stark wirkenden Opiode:

Atemdepression

RAPIFEN kann eine dosisabhängige Atemdepression hervorrufen, die durch spezifische Opioidantagonisten aufgehoben werden kann. Wegen der kurzen Wirkdauer der Antagonisten kann die Atemdepression jedoch erneut auftreten, so dass eine wiederholte Gabe des Antagonisten erforderlich werden kann. Tiefe Anästhesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression und Bewusstlosigkeit einher, die auch noch bis in die postoperative Phase anhalten bzw. in dieser Phase erneut auftreten kann. Daher ist es unabdingbar, die Patienten in der postoperativen Phase adäquat zu überwachen.

Es ist sicherzustellen, dass die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung (einschließlich Opioidantagonisten) sofort verfügbar ist.

Hyperventilation des Patienten während der Anästhesie kann die Ansprechbarkeit seines Atemzentrums auf CO₂ vermindern und auf diese Weise die postoperative Atmung beeinträchtigen.

RAPIFEN, 0,5 mg/ml Injektionslösung

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Verabreichung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Opioiden kann Überdosierungen und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Neugeborenenentzugssyndrom

Wenn Frauen während der Schwangerschaft chronisch Opioiden einnehmen, besteht das Risiko, dass bei ihren Neugeborenen ein Neugeborenenentzugssyndrom auftritt. Neugeborene, die chronisch Opioiden ausgesetzt sind, können auch ein Neugeborenenentzugssyndrom aufweisen (siehe Abschnitt 4.6).

Muskelrigidität

Eine Muskelrigidität (Rigor) mit möglicher Beteiligung der Thoraxmuskulatur kann auftreten. Dies kann in der Regel durch folgende Maßnahmen vermieden werden:

- langsame i. v. Injektion (gewöhnlich ausreichend bei niedrigen RAPIFEN-Dosen)
 - Prämedikation mit Benzodiazepinen
 - Verabreichung von Muskelrelaxanzien
- Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Herz-Kreislauf-System

Es kann zu Bradykardie bis hin zum Herzstillstand kommen, wenn das vorher gegebene verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder RAPIFEN mit einem nicht-vagolytisch wirkenden Relaxans kombiniert wurde. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Wie auch andere Opioiden kann RAPIFEN, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, eine Hypotonie auslösen. Daher sollten angemessene Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdrucks zur Anwendung kommen.

Erhöhter intrakranieller Druck

Bei Patienten mit eingeschränkter intrazerebraler Compliance (erhöhtem Hirndruck) sollten schnelle Bolusinjektionen vermieden werden, da der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks bei diesen Patienten gelegentlich mit einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks einhergeht.

Opioid-induzierte Hyperalgesie

Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine paradoxe Reaktion auf ein Opioid, insbesondere bei hohen Dosen oder bei chronischer Anwendung, bei der die Schmerz Wahrnehmung trotz stabiler oder erhöhter Opioidexposition zunimmt. Es unterscheidet sich von der Toleranz, bei der höhere Opioiddosen erforderlich sind, um die gleiche analgetische Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. OIH kann sich in erhöhten Schmerz niveaus, allgemeineren Schmerzen (d. h. weniger fokal) oder

Schmerzen durch gewöhnliche (d. h. nicht schmerzhaft) Reize (Allodynie) ohne Anzeichen eines Fortschreitens der Krankheit manifestieren. Bei Verdacht auf OIH sollte die Opioiddosis nach Möglichkeit reduziert oder verringert werden.

Sonstige Patientengruppen

Bei Patienten unter chronischer Therapie mit Opioiden oder solchen mit anamnestisch bekanntem Opioidabusus kann von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die RAPIFEN-Dosis reduziert werden. Bei Vorliegen folgender Erkrankungen sollten Opioiden, inklusive RAPIFEN, mit Vorsicht titriert werden: nicht kompensierte Hypothyreose, pulmonale Erkrankungen mit verminderter pulmonaler Vitalkapazität, Alkoholkrankheit, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion. Bei diesen Patienten ist eine verlängerte postoperative Überwachung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen kann bei Verabreichung von RAPIFEN an Neugeborene oder sehr junge Kinder ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen bestehen. Daher sollten junge pädiatrische Patienten sofort nach dem Beginn der RAPIFEN-Verabreichung 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 RAPIFEN an Neugeborene oder sehr junge Kinder die gleichzeitige Anwendung eines Muskelrelaxans in Betracht gezogen werden. Alle Kinder sollten nach Beendigung der Anwendung von RAPIFEN eine angemessene Zeit überwacht werden, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Spontanatmung erreicht wurde.

Wegen der variablen Pharmakokinetik bei Neugeborenen kann eine niedrigere RAPIFEN-Dosis notwendig sein. Neugeborene sollten eng überwacht und die RAPIFEN-Dosis nach dem Ansprechen titriert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Risiken, die sich aus der gleichzeitigen Anwendung zentral dämpfender Arzneimittel, insbesondere von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verbundenen Mitteln, ergeben

Die gleichzeitige Anwendung von RAPIFEN und zentral dämpfenden Arzneimitteln, insbesondere Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verbundenen Mitteln, bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für eine tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod erhöhen. Wenn entschieden wird, RAPIFEN gleichzeitig mit einem zentral dämpfenden Arzneimittel, insbesondere einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-verbundenen Mittel, zu verabreichen, sollte die niedrigste wirksame Dosis beider Arzneimittel für die kürzest mögliche gleichzeitige Anwendung verabreicht werden. Die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und tiefen Sedierung zu überwachen. Insofern wird nachdrücklich empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer darauf

hinzuweisen, dass auf diese Symptome zu achten ist (siehe Abschnitt 4.5).

Für Rapifen 2 ml Ampulle : Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2 ml-Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für Rapifen 10 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 35,4 mg Natrium pro 10 ml-Ampulle, entsprechend 1,8% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Alfentanil verändern

Zentral dämpfende Arzneimittel

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere nicht selektive ZNS-dämpfend wirkende Substanzen (z. B. Alkohol) können die Atemdepression von Opioiden verstärken.

Wenn Patienten solche ZNS dämpfend wirkenden Substanzen erhalten haben, ist eine niedrigere Dosis RAPIFEN als üblich erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung mit RAPIFEN bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Wirkung von RAPIFEN auf andere Arzneimittel

Nach der Gabe von RAPIFEN soll die Dosis anderer zentral dämpfender Substanzen verringert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines zentral dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins oder verwandte Arzneimittel, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Alfentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym CYP3A4 metabolisiert. *In-vitro*-Daten lassen vermuten, dass potente CYP3A4-Enzym-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir) möglicherweise den Abbau von Alfentanil hemmen. Nach den verfügbaren pharmakokinetischen Daten aus dem Humanbereich wird der Abbau von Alfentanil durch Fluconazol, Voriconazol, Erythromycin, Diltiazem und Cimetidin (bekannte Inhibitoren von CYP3A4) inhibiert. Dies könnte das Risiko einer verlängerten oder verzögert einsetzenden Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel erfordert besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten; insbesondere kann eine Dosisreduktion von RAPIFEN erforderlich sein.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Es wird in der Regel empfohlen, MAO-Hemmer 2 Wochen vor chirurgischen oder anästhesiologischen Maßnahmen abzusetzen.

Serotonerge Arzneimittel

Das Risiko für die Entstehung eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) erhöht sein.

Wirkung von Alfentanil auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

In Kombination mit RAPIFEN sind die Blutkonzentrationen von Propofol 17 % höher als in Abwesenheit von RAPIFEN. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alfentanil und Propofol kann eine niedrigere Dosis von RAPIFEN benötigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei fehlenden Hinweisen auf teratogene oder akute embryotoxische Effekte in tierexperimentellen Studien liegen unzureichende Daten vor, um eventuelle Auswirkungen auf den Menschen evaluieren zu können (siehe Abschnitt 5.3). Somit ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, bevor RAPIFEN Schwangeren verabreicht wird.

Die chronische Anwendung eines Opioids während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu einer Drogenabhängigkeit führen, die zum Neugeborenenentzugssyndrom führt. Wenn bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum ein Opioidkonsum erforderlich ist, informieren Sie die Patientin über das Risiko eines Neugeborenen-Opioidentzugssyndroms, das, falls es

nicht erkannt und behandelt wird, lebensbedrohend sein kann und stellen Sie sicher, dass eine geeignete Behandlung verfügbar sein wird.

RAPIFEN sollte nicht während der Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) verabreicht werden, da RAPIFEN in die Plazenta übergeht und die Spontanatmung beim Neugeborenen unterdrücken kann. Falls RAPIFEN trotzdem eingesetzt wird, müssen für Mutter und Kind Geräte zur Unterstützung der Atmung unmittelbar 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

RAPIFEN kann in die Muttermil übergehen. Deshalb sollte bis 24 Stunden nach der Anwendung von RAPIFEN nicht gestillt bzw. in dieser Zeit abgepumpte Milch nicht verwendet werden.

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

RAPIFEN hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten dürfen nach der Anwendung von RAPIFEN für mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von RAPIFEN wurde in 18 klinischen Studien mit 1.157 Patienten ausgewertet. RAPIFEN wurde als Mittel zur Einleitung einer Anästhesie oder als analgetisches/anästhetisches Adjuvans zur Lokal-

anästhesie und Allgemeinanästhesie bei kurzen, mittel- und langdauernden operativen Eingriffen angewendet. Den Patienten wurde mindestens eine Dosis RAPIFEN verabreicht und diese lieferten Sicherheitsdaten. Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die am häufigsten ($\geq 5\%$ Inzidenz) beobachteten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit in %): Übelkeit (17,0), Erbrechen (14,0), Apnoe (8,6), Bewegungsstörung (7,9) und Bradykardie (5,4).

Einschließlich der oben aufgeführten Nebenwirkungen zeigt die folgende Tabelle Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von RAPIFEN entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Wie unter anderen Opioiden auch, kann bei Patienten die RAPIFEN erhalten, eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität auftreten, die zu Obstipation führt. Weiterhin können Abhängigkeit und Entzugsscheinungen auftreten.

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,

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen		Euphorie		Agitation, Weinen	Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems		Bewegungsstörung, Schwindel, Sedierung, Dyskinesie	Kopfschmerz, Somnolenz, Nichtansprechen auf Stimuli		Bewusstlosigkeit (postoperative Periode), Konvulsion, Myoklonus
Augenerkrankungen		Sehstörungen			Miosis
Herzkrankungen		Bradykardie, Tachykardie	Arrhythmie, verminderte Herzfrequenz		Herzstillstand
Gefäßkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, erniedrigter Blutdruck, erhöhter Blutdruck		Venenschmerzen	

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Apnoe	Schluckauf, Hyperkapnie, Laryngospasmus, Atemdepression (einschließlich Fälle mit letalem Ausgang)	Bronchospasmus, Epistaxis	Atemstillstand, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			allergische Dermatitis, Hyperhidrose	Pruritus	Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelrigidität			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fatigue	Schmerzen		Pyrexie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		verfahrensbedingte Schmerzen	postoperative Agitation, Atemwegs-komplikationen der Anästhesie, postoperative Verwirrtheit	neurologische, anästhesiologische Komplikationen, verfahrensbedingte Komplikationen, Komplikationen der endotrachealen Intubation	

wobei die Anzahl der Neugeborenen in den klinischen Studien klein war.

Schwere Rigidität und Zuckungen treten weniger häufig auf und können, besonders bei hohen RAPIFEN-Dosen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung kann sich in einer Verstärkung der erwünschten und unerwünschten pharmakologischen Wirkungen äußern. Es kann eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe reichen kann.

Behandlung

Bei Auftreten einer Hypoventilation oder Apnoe sollte Sauerstoff gegeben werden, und eine assistierte/kontrollierte Beatmung kann erforderlich sein. Ein Opioidantagonist kann bestimmungsgemäß zur Therapie der Atemdepression eingesetzt werden, stellt jedoch keinen Ersatz für andere symptomatische Sofortmaßnahmen dar. Die Wirksamkeit von RAPIFEN kann länger anhalten als

die des Antagonisten, so dass ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Daher können zusätzliche Dosen des Antagonisten erforderlich werden.

Sofern die Atemdepression mit einer Muskelrigidität einhergeht, kann ein Muskelrelaxans zur Erleichterung der Beatmung erforderlich sein.

Der Patient sollte im Verlauf unter intensiver Beobachtung bleiben.

Eine evtl. hämodynamische Instabilität erfordert symptomatische Maßnahmen (z. B. Volumengabe, Steigerung der Herzfrequenz).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Opioidanästhetika
ATC-Code: N01AH02

Wirkmechanismus

Alfentanil ist ein potentes, schnell wirkendes Opioidanalgetikum, chemisch verwandt mit Fentanyl, mit einem sehr schnellen Wirkungseintritt und einer kürzeren Wirkungsdauer.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkung tritt mit Alfentanil viermal schneller als mit einer äquianalgetischen Dosis von Fentanyl ein. Der maximale analgetische und atemdepressive Effekt tritt innerhalb von 1–2 Minuten ein (innerhalb von 30 Minuten nach Morphin).

Die Wirkungsdauer von Alfentanil ist dreimal kürzer als bei einer äquianalgetischen Dosis von Fentanyl und dosisabhängig. Für eine Analgesiedauer von mehr als 60 Minuten ist eine Infusion vorzuziehen. Der Effekt von Alfentanil auf die Atemfrequenz und Ventila-

tion ist kürzer als bei Fentanyl und in den meisten Fällen dauert die Analgesie länger an als die Atemdepression. Dauer und Ausmaß der Atemdepression und des erhöhten Atemwiderstandes nehmen mit steigender Dosis zu.

Abhängig von der Dosis und Geschwindigkeit der Verabreichung kann Alfentanil Muskelrigidität, insbesondere des Thorax, und andere typische Symptome eines Opioidanalgetikums wie Euphorie, Miosis und Bradykardie verursachen.

Bei Dosen bis zu 200 Mikrogramm/kg KG wurden kein signifikantes Ansteigen von Histamin-Plasmaspiegeln oder klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alfentanil ist ein nur intravenös angewendetes synthetisches Opioid mit μ -agonistischen pharmakologischen Effekten.

Verteilung

Die sequentiellen Distributionshalbwertszeiten von Alfentanil betragen 0,4–2,2 Minuten und 8–32 Minuten. Der niedrige Ionisationsgrad (11 % bei pH 7,4) trägt zu einer schnellen, aber limitierten Gewebeverteilung bei. Die berichteten Distributionsvolumina betragen 1,27–4,81 l (Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes) und 12,1–98,2 l (Verteilungsvolumen im *Steady state*). Die Plasmaproteinbindung von Alfentanil beträgt ungefähr 92 %.

Biotransformation

Alfentanil wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Nur 1 % von unverändertem Alfentanil wird im Urin wiedergefunden. Die

Metaboliten sind inaktiv und 70–80 % von ihnen werden über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Alfentanil wird nach intravenöser Verabreichung schnell eliminiert. Terminale Eliminationshalbwertszeiten von 83–223 Minuten wurden berichtet. Die Plasmaclearance beträgt bei Menschen unter 40 Jahren ungefähr 356 ml/min. und nimmt bei Menschen über 40 Jahren um ca. 8 % pro Jahrzehnt ab. Nur 1 % von unverändertem Alfentanil wird im Urin wiedergefunden. Wenn bei Infusionsanwendung der *Steady state* erreicht ist, bleibt die Eliminationshalbwertszeit unverändert.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Siehe Tabelle

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

Die pharmakokinetischen Informationen zur Anwendung von Alfentanil bei Kindern sind begrenzt. Alfentanil wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die CYP3A4-Aktivität ist bei Neugeborenen niedrig und erhöht sich nach der Geburt bis auf 30 bis 40 % des Erwachseneniveaus nach 1 Monat. Die CYP3A4-Aktivität steigt weiter und erreicht nach 6 Monaten 45 %, nach 12 Monaten 80 % und nach 6 Jahren Erwachseneniveau.

Lebererkrankungen

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 50 Mikrogramm/kg, ist die terminale Halbwertszeit bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant länger als bei Kontrollpersonen. Das Verteilungsvolumen bleibt unverändert. Bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht sich der Anteil an freiem Alfentanil auf 18,5 % im Vergleich zu 11,5 % bei den Kontrollpersonen. Die Erhöhung der freien Fraktion zusammen mit der Reduktion der Clearance von 3,06 ml/min/kg bei Kontrollpersonen auf 1,60 ml/min/kg bei Patienten mit Leberzirrhose, wird in einer verlängerten und ausgeprägten Wirkung resultieren (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenerkrankungen

Das Verteilungsvolumen und die Clearance der freien Fraktion sind bei Patienten mit Nierenversagen und gesunden Kontrollpersonen ähnlich. Die freie Fraktion von Alfentanil ist bei Patienten mit Nierenversagen von 12,4 bis 19 % erhöht im Vergleich zu 10,3 bis 11 % bei den Kontrollpersonen. Dies kann in einer Zunahme der klinischen Wirkung des Alfentanils resultieren (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Mittlere LD₅₀-Werte nach einmaliger i.v. Gabe von Alfentanil bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden lagen oberhalb 40 mg/kg.

Pharmakokinetische Parameter von Alfentanil bei Kindern und Jugendlichen			
	t _{1/2β} (h)	CL (ml/kg/min)	Vd _{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 Früh-/Neugeborene, Säuglinge/Kleinkinder und Kinder sind als Mittelwerte angegeben.

CL = Plasmaclearance, Vd_{ss} = Verteilungsvolumen im *Steady state*, t_{1/2β} = Halbwertszeit in der Eliminationsphase.

Subchronische und chronische Toxizität
Ratten und Hunde erhielten Alfentanil i. v. einen Monat lang in täglichen Dosen von 0,08, 0,31 und 1,25 mg/kg KG.

Bei den Tieren wurden dosisabhängig die für Morphinomimetika typischen Toxizitätszeichen, wie z. B. Verlust des Stellreflexes, Muskelrigidität, Apnoe und Krämpfe beobachtet. Bei Ratten war die Sterblichkeit in den Dosierungsgruppen 0,31 und 1,25 mg/kg als Folge einer Erstickung erhöht; die Hunde überlebten alle.

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktionstoxizität wurde an Ratten und Kaninchen bis zu einer Dosis von 1,25 mg/kg KG durchgeführt. In den höheren Dosierungsgruppen erhöhte sich die Mortalität bei den Nachkommen; teratogene Effekte zeigten sich nicht.

Muttermilchgängigkeit

Bei 9 untersuchten Patientinnen wurden 4 Stunden nach Gabe von 60 Mikrogramm/kg Alfentanil signifikante Spiegel der Substanz in der Muttermilch gefunden. Nach 28 Stunden waren die Spiegel unter die Nachweisgrenze abgesunken.

Mutagenität

Aus den vorliegenden Mutagenitätsstudien ergaben sich keinerlei Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Alfentanil.

Kanzerogenität

Zur Frage eines möglichen kanzerogenen Potentials liegen keine tierexperimentellen Langzeituntersuchungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen, als den unten genannten Arzneimitteln gemischt werden.

RAPIFEN kann mit physiologischer Kochsalzlösung oder Glucose-Infusionen gemischt werden. Diese Verdünnungen sind kompatibel mit Plastik-Infusionsbesteckern; sie sollten innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht werden. Bei der Zubereitung der Verdünnungen sollte auf ein

hygienisch einwandfreies Vorgehen geachtet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung (Verdünnung) wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen:

- 5 Ampullen 1,088 mg** zu 2 ml Injektionslösung
- 5 Ampullen 5,44 mg** zu 10 ml Injektionslösung
- 10 Ampullen 1,088 mg** zu 2 ml Injektionslösung
- 10 Ampullen 5,44 mg** zu 10 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

- 50 Ampullen 1,088 mg** zu 2 ml Injektionslösung
- 50 Ampullen 5,44 mg** zu 10 ml Injektionslösung

** betäubungsmittelgerechte Schreibweise

1 Ampulle = 2 ml enthält 1,088 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 1,0 mg Alfentanil)

1 Ampulle = 10 ml enthält 5,44 mg Alfentanilhydrochlorid (entsprechend 5,0 mg Alfentanil).

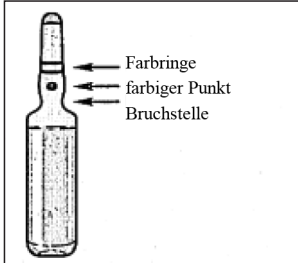
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

RAPIFEN, 0,5 mg/ml Injektionslösung

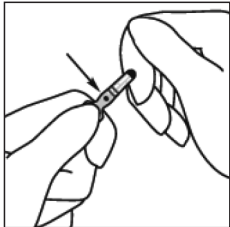
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Öffnen der Ampullen

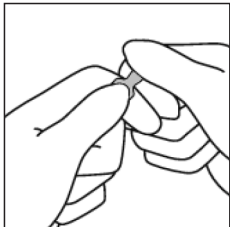
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



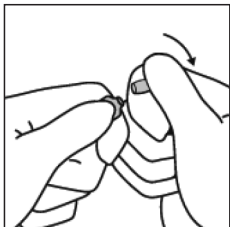
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf den farbigen Punkt parallel zu den Farbringen legen.



Während Sie die Ampulle mit der einen Hand festhalten, belassen Sie den Daumen der anderen Hand weiter auf dem farbigen Punkt und brechen die Spitze der Ampulle scharf ab.



Bei versehentlichem Hautkontakt soll die betroffene Stelle mit Wasser gewaschen werden. Es sollen keine Seife, Alkohol oder andere Reinigungsmittel verwendet werden, die chemische oder physikalische Hautschäden verursachen könnten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B. V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Niederlande

Repräsentant des Pharmazeutischen Unternehmers in Deutschland

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos

8. ZULASSUNGSNUMMER

2888.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.05.1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

11/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt