

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALFENTANIL PIRAMAL 0,5 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 10 ml contiene:

Principio attivo: alfentanil cloridrato 5,44 mg (pari a 5 mg di alfentanil).

Eccipienti con effetti noti: 34,5 mg (1,5 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

ALFENTANIL PIRAMAL è una soluzione acquosa priva di conservanti, sterile e isotonica, per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ALFENTANIL PIRAMAL è indicato per l'impiego negli adulti:

- nell'induzione dell'anestesia generale
- come narcotico nell'anestesia generale e come adiuvante in quella loco regionale.

Per la sua azione rapida e di breve durata, ALFENTANIL PIRAMAL è particolarmente indicato come analgesico narcotico per interventi di breve durata e per pazienti ambulatoriali, ma anche come adiuvante analgesico negli interventi di media e lunga durata, dal momento che le fasi dell'intervento a maggior contenuto algico possono essere facilmente superate da piccole dosi addizionali di ALFENTANIL PIRAMAL o adattando la sua velocità di infusione.

ALFENTANIL PIRAMAL è indicato per l'impiego nei neonati, lattanti e bambini:

- come oppioide in associazione con un ipnotico per indurre anestesia.
- come analgesico narcotico in associazione con l'anestesia generale e per gli interventi chirurgici di breve e lunga durata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ALFENTANIL PIRAMAL deve essere somministrato in bolo per interventi chirurgici di breve durata, in boli ripetuti o per infusione nel caso di interventi chirurgici di lunga durata e dolorosi.

La dose di ALFENTANIL PIRAMAL deve essere determinata individualmente sulla base dell'età, del peso corporeo, delle condizioni generali del paziente, della condizione patologica di base, dell'uso di altri farmaci, del tipo di procedura chirurgica e di anestesia.

Il farmaco può essere somministrato a pazienti di ogni età.

La dose iniziale deve essere ridotta negli anziani e nei pazienti debilitati. Si deve tener conto dell'effetto della dose iniziale nel determinare le dosi supplementari.

Per evitare la bradicardia, può essere somministrata una piccola dose endovenosa (I.V.) di un agente anticolinergico appena prima dell'induzione dell'anestetico. Per prevenire nausea e vomito può essere somministrato droperidolo.

1. Induzione dell'anestesia

Una dose in bolo endovenoso, uguale o superiore a 120 µg/kg (17 ml/70 kg) consente di indurre ipnosi e analgesia mantenendo una buona stabilità a livello cardiovascolare con un adeguato rilassamento muscolare.

2. Interventi di breve durata ed ambulatoriali

Piccole dosi di ALFENTANIL PIRAMAL possono risultare molto utili negli interventi chirurgici minori, di breve durata ma con un consistente contenuto algico, oltre che nei pazienti ambulatoriali, a condizione che sia disponibile una valida attrezzatura per il monitoraggio.

Negli interventi di durata inferiore ai 10' s'impiega un bolo endovenoso di 7-15 µg/kg (1-2 ml/70 kg). L'iniezione lenta di questa dose (30 secondi) consente solitamente di mantenere la respirazione spontanea.

Per interventi maggiormente prolungati il bolo dovrà essere ripetuto ogni 10-15'.

La respirazione spontanea può essere mantenuta in molti casi con un'iniezione lenta di una dose ≤ 7 µg/kg (1 ml/70 kg); gli incrementi suggeriti con questa tecnica sono di 3,5 µg/kg (0,5 ml/70 kg).

In interventi ambulatoriali è preferibile non somministrare droperidolo o benzodiazepine poiché questi farmaci possono prolungare i tempi di risveglio.

In questo tipo di interventi è preferibile somministrare un anticolinergico, un ipnotico di breve durata, ALFENTANIL PIRAMAL e N₂O/O₂.

L'eventuale insorgenza di nausea postoperatoria è di breve durata e facilmente controllabile con i mezzi convenzionali.

3. Interventi di media durata

La dose del bolo endovenoso iniziale deve essere adattata in funzione della durata prevista per l'intervento chirurgico in base al seguente schema:

DURATA DELL'INTERVENTO (min)	ALFENTANIL PIRAMAL µg/kg	BOLO I.V. ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

Per interventi di durata superiore o di tipo più aggressivo, l'analgesia può essere mantenuta:

- o mediante dosi aggiuntive di 15 µg/kg (2 ml/70 kg) di ALFENTANIL PIRAMAL al bisogno (per evitare la comparsa di depressione respiratoria postoperatoria. Si consiglia di non somministrare il farmaco durante gli ultimi 10 minuti di intervento);
- oppure mediante ALFENTANIL PIRAMAL in infusione ad un regime di 1 µg/kg/min (0,14 ml/70 kg/min) fino a 5-10 minuti prima del termine dell'intervento.

Le fasi dell'intervento a maggior contenuto algico possono essere superate con piccole dosi aggiuntive di ALFENTANIL PIRAMAL o aumentando temporaneamente la velocità dell'infusione. Allorché ALFENTANIL PIRAMAL viene impiegato senza la somministrazione di N₂O/O₂ o di altri anestetici inalatori, è richiesta una dose di mantenimento più elevata.

4. Interventi di lunga durata

ALFENTANIL PIRAMAL può essere impiegato come componente analgesico dell'anestesia in interventi chirurgici di lunga durata, particolarmente quando sia richiesta un'estubazione rapida.

Adeguando la velocità dell'infusione all'intensità della stimolazione chirurgica ed alla reattività del paziente, è possibile mantenere un'analgesia ottimale e condizioni autonome stabili.

Popolazione pediatrica

Gli strumenti per la ventilazione assistita devono essere disponibili per l'uso nei bambini di tutte le età, anche nel caso di interventi di breve durata in cui il paziente respira spontaneamente.

Dati nei bambini, in particolare quelli di età compresa tra 1 mese e un anno sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Neonati (0-27 giorni): I parametri farmacocinetici nei neonati sono molto variabili, in modo particolare in quelli prematuri. La clearance e il legame delle proteine plasmatiche è basso per cui potrebbero essere richieste dosi più basse di alfentanil. I neonati devono essere monitorati attentamente e la dose di alfentanil deve essere titolata in accordo alla risposta.

Lattanti e bambini piccoli (28 giorni-23 mesi): La clearance può essere più alta in questa fascia d'età se comparata con gli adulti. Per il mantenimento dell'analgesia potrebbe essere necessario aumentare la velocità di infusione di alfentanil.

Bambini (2-11 anni): La clearance può essere leggermente più alta e potrebbe essere necessario aumentare la velocità di infusione di alfentanil.

Adolescenti: i parametri farmacocinetici di alfentanil negli adolescenti sono simili a quelli degli adulti, per cui in questo gruppo di pazienti non sono necessarie specifiche raccomandazioni per la dose.

Raccomandazioni per la dose nella popolazione pediatrica

L'ampia variabilità nella risposta all'alfentanil rende difficile determinare delle raccomandazioni per le dosi dei bambini più piccoli. Per i bambini più grandi una dose in bolo da 10 a 20 µg/kg di alfentanil per l'induzione dell'anestesia (ad esempio per integrare propofol o anestesia per inalazione) o come analgesico è considerata appropriata. Boli supplementari da 5 a 10 µg/kg di alfentanil possono essere somministrati ad intervalli appropriati.

Per mantenere l'analgesia nei bambini durante un intervento chirurgico, è possibile utilizzare una velocità di infusione di ALFENTANIL PIRAMAL di 0,5 fino a 2 µg/kg/min.

La dose deve essere aumentata o diminuita in funzione dei bisogni individuali del paziente. Quando ALFENTANIL PIRAMAL è associato a un agente anestetico endovenoso la dose raccomandata è approssimativamente di 1 µg/kg/min.

Quando alfentanil viene somministrato a neonati o bambini molto piccoli esiste un alto rischio di complicazioni respiratorie e rigidità muscolare. Le necessarie precauzioni da adottare sono dettagliate al paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con riconosciuta intolleranza ai morfinomimetici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio dall'uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di ALFENTANIL PIRAMAL e farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili trattamenti alternativi. Se è stata presa la decisione di prescrivere ALFENTANIL PIRAMAL insieme a medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e i loro familiari di tener conto di questi sintomi (vedere sezione 4.5).

Depressione respiratoria

Come per tutti gli oppioidi potenti, la depressione respiratoria è dose-dipendente e può essere risolta tramite antagonisti specifici degli oppioidi (naloxone); tuttavia può essere necessario procedere alla somministrazione di dosi ripetute di naloxone, o di altri antagonisti oppiacei, dal momento che la depressione respiratoria può durare più a lungo dell'azione dell'antagonista oppiaceo. Una profonda analgesia è associata a marcata depressione respiratoria e perdita di coscienza, che possono persistere o ripresentarsi nel periodo post-operatorio. Per questi motivi, s'impone un'accurata sorveglianza del paziente e si debbono avere sempre a disposizione apparecchiature per rianimazione e farmaci antagonisti dei narcotici. L'iperventilazione durante la narcosi può alterare la sensibilità del paziente alla CO₂ ed influenzare la respirazione dopo l'intervento.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

La somministrazione prolungata, anche a dosi terapeutiche, di oppioidi può causare tolleranza e dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), negli attuali utilizzatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Sindrome di astinenza neonatale (NAS)

I neonati di donne in gravidanza che fanno uso cronico di oppioidi rischiano di soffrire di sindrome di astinenza neonatale (NAS). Anche i neonati esposti cronicamente agli oppioidi possono soffrire di sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6).

Rigidità muscolare

Si può evitare l'eventuale insorgenza di rigidità muscolare, che può interessare anche i muscoli toracici, adottando i seguenti accorgimenti: iniettare lentamente il farmaco in vena (sufficiente in genere per le dosi più basse), premedicazione con benzodiazepine e uso di miorellassanti.

Si possono manifestare movimenti mioclonici non epilettici.

Patologie cardiache

Se il paziente riceve una dose insufficiente di anticolinergico o se ALFENTANIL PIRAMAL viene associato a miorellassanti non vagolitici, possono insorgere bradicardia e perfino arresto cardiaco. La bradicardia può essere trattata con atropina.

Gli oppiacei possono indurre ipotensione arteriosa, specialmente nei pazienti ipovolemici; per questo motivo si debbono adottare accorgimenti adeguati per mantenere una pressione arteriosa stabile.

Condizioni di dosaggio speciali

La somministrazione rapida in bolo di oppiacei va evitata in pazienti con compliance intracerebrale compromessa; in tali pazienti, infatti, la diminuzione transitoria nella pressione arteriosa media viene occasionalmente accompagnata da una riduzione di breve durata della pressione di perfusione cerebrale.

I pazienti in terapia cronica con oppioidi o con storia di abuso da oppioidi possono richiedere dosi più elevate.

Si raccomanda di ridurre le dosi di ALFENTANIL PIRAMAL negli anziani e nei pazienti debilitati.

Gli oppioidi debbono essere titolati con cautela nei pazienti con: ipotiroidismo non controllato, malattie polmonari, ridotta capacità respiratoria, etilismo, ridotta funzionalità epatica o renale. Tali pazienti richiedono anche un prolungato monitoraggio postoperatorio.

Iperalgesia indotta da oppioidi

L'iperalgesia indotta da oppioidi (OIH) è una risposta paradossa a un oppioide, soprattutto se somministrato in dosi elevate o con uso cronico, in cui vi è un aumento della percezione del dolore nonostante l'esposizione stabile o aumentata agli oppioidi. Si differenzia dalla tolleranza, in cui sono necessarie dosi di oppioidi più elevate per ottenere lo stesso effetto analgesico o per trattare il dolore ricorrente. L'OIH può manifestarsi come aumento del dolore, dolore più generalizzato (cioè meno focalizzato), o dolore da stimoli ordinari (cioè non dolorosi) (allodinia) senza alcuna evidenza di progressione della malattia. Quando si sospetta la presenza di OIH, se possibile, la dose di oppioidi dovrebbe essere ridotta.

Popolazione pediatrica

Esiste un rischio più alto di complicazioni respiratorie quando alfentanil viene somministrato a neonati e bambini molto piccoli rispetto a quando è usato in bambini più grandi e negli adulti. Per questo motivo, i soggetti pediatrici più giovani devono essere monitorati attentamente dall'inizio della somministrazione di alfentanil.

Gli strumenti per la ventilazione assistita devono essere disponibili per l'uso nei bambini di tutte le età, anche nel caso di interventi brevi in cui il paziente respira spontaneamente.

Nei neonati e bambini molto piccoli trattati con alfentanil, deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di un rilassante muscolare per prevenire rischio di rigidità muscolare. Dopo la conclusione del trattamento con alfentanil, tutti i bambini devono essere monitorati per un tempo sufficiente tale da assicurarsi che sia avvenuto il ripristino della respirazione spontanea.

Data la variabilità dei parametri farmacocinetici, nei neonati può essere richiesta una dose più bassa di alfentanil. I neonati devono essere monitorati attentamente e la dose di alfentanil titolata in accordo alla risposta (vedere paragrafo 4.2).

ALFENTANIL PIRAMAL fiala da 10 ml contiene 35,4 mg di sodio per fiala da 10 ml, equivalente all'1,8% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli oppioidi può essere inibito dagli IMAO. Di conseguenza gli effetti dell'alfentanil, compresa la depressione respiratoria, possono risultare più intensi o prolungati. Pertanto, la somministrazione di IMAO dovrebbe essere sospesa circa 2 settimane prima dell'impiego di ALFENTANIL PIRAMAL.

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati: l'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere sezione 4.4).

Farmaci che modificano l'effetto di alfentanil

Farmaci quali barbiturici, benzodiazepine, neurolettici, ipnotici ed anestetici gassosi alogenati ed altre sostanze che possono deprimere non selettivamente il SNC (ad es. l'alcol), possono aumentare l'effetto deprimente degli oppioidi sul centro del respiro.

Nel caso in cui i pazienti abbiano assunto questi farmaci, la dose di ALFENTANIL PIRAMAL dovrà essere minore di quella utilizzata abitualmente. Nello stesso modo, in seguito alla somministrazione di ALFENTANIL PIRAMAL, dovrà essere ridotta la dose degli altri farmaci deprimenti il SNC, eventualmente in uso. L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.

Alfentanil è metabolizzato soprattutto attraverso il citocromo umano P450 3A4.

Dati in vitro indicano che inibitori potenti del citocromo P450 3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possono inibire il metabolismo dell'alfentanil. I dati disponibili di farmacocinetica umana indicano che il metabolismo dell'alfentanil è inibito da fluconazolo,

voriconazolo, eritromicina, diltiazem e cimetidina (noti inibitori del citocromo P450 3A4). Questo potrebbe incrementare il rischio di una depressione respiratoria prolungata o ritardata. L'uso concomitante di tali farmaci richiede quindi particolare cura ed osservazione del paziente; in particolare, potrebbe essere necessario diminuire la dose di ALFENTANIL PIRAMAL.

Viene solitamente raccomandato di interrompere la somministrazione di inibitori delle MAO due settimane prima di ogni procedura chirurgica o anestetica.

Effetto di alfentanil sul metabolismo di altri farmaci

In combinazione con ALFENTANIL PIRAMAL, la concentrazione plasmatica di propofol è del 17% più elevata che in assenza di ALFENTANIL PIRAMAL. L'uso concomitante di alfentanil e propofol può richiedere dosi più basse di ALFENTANIL PIRAMAL.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sebbene non sia stato osservato alcun effetto teratogeno e embriotossico acuto in studi sull'animale, sono disponibili dati insufficienti per valutare ogni effetto di tipo rischioso nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Pertanto prima di somministrare questo farmaco a pazienti gravide è necessaria un'attenta valutazione dei possibili rischi e dei potenziali benefici.

L'uso cronico di oppioidi in gravidanza può provocare dipendenza nel neonato, causando sindrome di astinenza neonatale (NAS). Se si presenta la necessità di uso di oppioidi per un periodo prolungato durante la gravidanza, avvisare la paziente del rischio di sindrome di astinenza neonatale. L'uso endovenoso del farmaco durante il parto (taglio cesareo incluso) non è raccomandato dato che alfentanil attraversa la barriera placentare e che il centro del respiro del nascituro è particolarmente sensibile agli oppioidi. Se ciò nonostante ALFENTANIL PIRAMAL venisse ugualmente somministrato, gli strumenti per la ventilazione assistita devono essere tempestivamente disponibili per l'uso nel neonato, se necessario. Per il neonato deve sempre essere disponibile un antagonista degli oppiacei. L'emivita dell'antagonista oppioide può essere più breve dell'emivita dell'alfentanil, pertanto si deve prendere in considerazione la possibilità di somministrazioni ripetute.

Allattamento

L'alfentanil può passare nel latte materno, pertanto non è raccomandato l'allattamento nelle 24 ore immediatamente successive alla somministrazione di ALFENTANIL PIRAMAL.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dopo somministrazione di ALFENTANIL PIRAMAL si richiede un opportuno intervallo di tempo prima di mettersi alla guida dell'auto o usare macchinari complessi.

Pur nell'ambito di un'ampia variabilità individuale, il paziente dovrebbe attendere 3-6 ore dopo dosi di 1-3 ml e di 12-24 ore dopo dosi superiori o infusione continua, prima di mettersi alla guida dell'auto o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Dati clinici

La sicurezza di alfentanil è stata valutata in 1157 soggetti che hanno partecipato a 18 trial clinici. Alfentanil è stato impiegato nell'induzione dell'anestesia o come adiuvante analgesico/anestetico nell'anestesia regionale o generale in interventi di breve, media e lunga durata. Questi soggetti hanno preso almeno 1 dose di alfentanil e fornito i dati di sicurezza.

Nella tabella 1 vengono riportate le reazioni avverse al farmaco (ADR) registrate con frequenza uguale o superiore all'1% dei pazienti trattati con alfentanil che hanno partecipato ai suddetti studi clinici.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco registrate con frequenza uguale o superiore all'1% dei soggetti trattati con alfentanil nel corso dei 18 studi clinici sul farmaco.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Alfentanil (n=1157) %
Disturbi psichiatrici Stato d'euforia	1.8
Patologie del sistema nervoso Disturbi del movimento Vertigini Sedazione Discinesia	7.9 2.4 1.5 1.4
Patologie dell'occhio Disturbi visivi	1.1
Patologie cardiache Bradycardia Tachycardia	5.4 1.0
Patologie vascolari Ipotensione Ipertensione Diminuzione della pressione sanguigna Aumento della pressione sanguigna	4.1 2.2 1.3 1.0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Apnea	8.6
Patologie gastrointestinali Nausea Vomito	17.0 14.0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Rigidità muscolare	3.1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Fatica Brividi Dolore al sito di iniezione	2.0 1.8 1.6
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Dolore nelle procedure dell'intervento	1.1

Le reazioni avverse al farmaco aggiuntive occorse con frequenza inferiore all'1% dei soggetti trattati con alfentanil nel corso dei 18 studi clinici sul farmaco sono riportate in Tabella 2.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco occorse con frequenza inferiore all'1% dei soggetti trattati con alfentanil nel corso dei 18 studi clinici sul farmaco.

Disturbi psichiatrici Agitazione Pianto
Patologie del sistema nervoso Cefalea Sonnolenza Scarsa reazione a stimoli esterni
Patologie cardiache

Aritmia Diminuzione della frequenza cardiaca
Patologie vascolari Dolore venoso
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Broncospasmo Singhiozzo Ipercapnia Laringospasmo Epistassi Depressione respiratoria
Patologie della cute del tessuto sottocutaneo Dermatiti allergiche Iperidrosi Prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Dolore
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Confusione postoperatoria Agitazione postoperatoria Complicazioni alle vie respiratorie relative all'anestesia Complicazioni neurologiche relative all'anestesia Complicazioni nelle procedure dell'intervento Complicazioni relative all'intubazione endotracheale

Dati Post marketing

Le reazioni avverse registrate in seguito alla commercializzazione di ALFENTANIL PIRAMAL sono riportate nella tabella 3.

Le frequenze sono riportate in accordo alla seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$ inclusi casi isolati

Nella tabella 3 le reazioni avverse sono presentate mediante categorie di frequenza basate su report spontanei.

Tabella 3: Reazioni avverse registrate in seguito alla commercializzazione del ALFENTANIL PIRAMAL suddivise mediante categorie di frequenza basate su report spontanei.

Disturbi del sistema immunitario Molto raro: ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche), reazioni anafilattoidi ed orticaria
Disturbi psichiatrici Molto raro: disorientamento
Patologie del sistema nervoso Molto raro: perdita di coscienza ^a , convulsioni, mioclonie
Patologie dell'occhio Molto raro: miosi
Patologie cardiache Molto raro: arresto cardiaco
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto raro: arresto respiratorio, depressione respiratoria ^b , tosse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto raro: eritema, eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: piressia

a: periodo postoperatorio

b: incluso esito fatale

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità degli effetti indesiderati nei bambini sono gli stessi attesi negli adulti, con la seguente eccezione:

Sebbene il numero di neonati inclusi negli studi clinici sia molto basso, sono stati frequentemente osservati casi di rigidità muscolare di entità lieve o moderata. Rigidità muscolare grave e spasmi si possono manifestare meno comunemente e possono essere accompagnati da un peggioramento transitorio della ventilazione, soprattutto con alte dosi di ALFENTANIL PIRAMAL o nei casi di infusione endovenosa rapida

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 **Sovradosaggio**

Segni e sintomi

Un sovradosaggio di ALFENTANIL PIRAMAL si manifesta come estensione delle sue azioni farmacologiche. Secondo la sensibilità individuale, il quadro clinico è caratterizzato in primo luogo dal grado di depressione respiratoria, che varia dalla bradipnea all'apnea.

Trattamento

In presenza di ipoventilazione o apnea, occorre somministrare ossigeno e la respirazione deve essere assistita e controllata secondo quanto indicato. Per controllare la depressione farmacologica deve essere usato secondo le sue indicazioni, uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone. Questo non preclude l'uso di contromisure più immediate. La durata della depressione respiratoria può essere superiore alla durata d'azione dell'antagonista oppioide, possono essere richieste, quindi, dosi aggiuntive di quest'ultimo.

Se la depressione respiratoria è associata a rigidità muscolare, si suggerisce la somministrazione di un bloccante neuromuscolare al fine di facilitare la ventilazione controllata o assistita.

Il paziente deve essere controllato attentamente; devono essere mantenuti la temperatura corporea ed una adeguata introduzione di liquidi. Se l'ipotensione è severa o se persiste, deve essere considerata la possibilità di una ipovolemia che, se presente, deve essere controllata con una adeguata somministrazione parenterale di liquidi.-

5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: anestetico oppioide, codice ATC: N01AH02

Alfentanil è un potente analgesico oppioide di azione rapida e di breve durata, chimicamente correlato al fentanil. Dopo somministrazione endovenosa di alfentanil l'azione inizia quasi istantaneamente; il tempo di insorgenza dell'azione è solo un quarto di quello di una dose equianalgesica di fentanil. Il massimo effetto analgesico e depressivo del centro del respiro interviene entro 1 - 2 minuti (30 minuti con la morfina).

La durata d'azione di alfentanil è solo un terzo di quella di una dose equianalgescica di fentanil ed è chiaramente dose-dipendente. Per un'analgescia che duri più a lungo di 60 minuti è preferibile un'infusione. L'effetto depressivo sul tasso respiratorio e la ventilazione alveolare sono meno duraturi rispetto a fentanil; in molti casi la durata dell'analgescia eccede quella della depressione respiratoria. La durata ed il grado della depressione tendono ad essere correlati alla dose.

Alte dosi (> 120 µg/kg) di alfentanil inducono sonno e possono essere usate per l'induzione dell'anestesia. L'induzione non presenta difficoltà, è indolore e priva di risposte di stress cardiovascolare ed ormonale all'intubazione.

Alfentanil ha un margine di sicurezza molto ampio. Nei ratti il rapporto DL_{50}/DE_{50} per il più basso livello di analgesia per alfentanil è 1080 contro valori di 4,6, 69,5 e 277 per petidina, morfina e fentanil rispettivamente.

In comune con altri analgesici oppiacei, in dipendenza della dose e della velocità di somministrazione, alfentanil può causare rigidità muscolare, euforia, miosi e bradicardia.

Con dosi fino a 200 µg/kg alfentanil non provoca un aumento significativo nei livelli dell'istamina né evidenza clinica del rilascio della stessa.

Il recupero dopo somministrazione di alfentanil è rapido e senza difficoltà con una bassa incidenza di nausea e vomito nel periodo postoperatorio.

Tutte le azioni di alfentanil regrediscono immediatamente e completamente con l'impiego di un antagonista specifico come il naloxone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alfentanil è un oppioide sintetico con effetti μ -agonisti, usato solo per via endovenosa.

Distribuzione

Le emivite di distribuzione sequenziali di alfentanil sono di 0,4-2,2 minuti e 8-32 minuti.

Il basso grado di ionizzazione (11% ad un pH =7,4) contribuisce ad una rapida ma limitata distribuzione tissutale. I volumi di distribuzione riportati sono 1,27-4,81 l (volume di distribuzione del compartimento centrale) e 12,1-98,2 l (volume di distribuzione allo stato stazionario). Il legame alle proteine plasmatiche di alfentanil è di circa il 92%.

Biotrasformazione

Alfentanil è metabolizzato soprattutto nel fegato. Solo l'1% di alfentanil immodificato si ritrova nelle urine.

I metaboliti sono inattivi ed il 70-80% di essi viene eliminato con le urine.

Eliminazione

Alfentanil viene eliminato rapidamente dopo somministrazione endovenosa.

Le emivite di eliminazione terminali sono di 83-223 minuti.

La clearance plasmatica nei soggetti giovani ha un valore medio di 356 ml/min, e diminuisce con l'età.

Solo l'1% di alfentanil immodificato si ritrova nelle urine.

Una volta raggiunto lo stato di equilibrio dopo infusione, l'emivita di eliminazione resta inalterata.

Quando la somministrazione viene interrotta, il paziente si sveglia rapidamente senza effetti narcotici.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I dati nei bambini sono limitati. I parametri farmacocinetici sono riportati nella tabella di seguito:

Parametri Farmacocinetici in Pazienti Pediatrici			
	t_{1/2β} (hr)	CL (mL/kg/min)	Vd_{ss} (L/kg)
Neonati pretermine (0-27 giorni) Età gestazionale: 25-40 settimane; n= 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Neonati a termine (0-27 giorni) Età gestazionale: 35-41 settimane; n= 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Lattanti e Bambini piccoli 28 giorni - 23 mesi; n= 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Bambini 2-11 anni; n= 32	0,7-1,3	4.7-10.2	0,2-1,0
Adolescenti 12-14 anni; n= 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Note: Dati per neonati, lattanti, e bambini vengono riportati come range di valori medi.

CL = clearance, Vd_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario, t_{1/2β} = emivita nella fase di eliminazione.

Il legame alle proteine plasmatiche è del 75% nei neonati e aumenta all'85% nei bambini.

I dati di farmacocinetica di alfentanil nei bambini sono limitati. Alfentanil è metabolizzato dall'enzima CYP3A4. L'attività dell'enzima CYP3A4 è bassa nei neonati e aumenta dopo la nascita fino a raggiungere ad un mese di vita il 30-40% dei livelli dell'adulto.

Pazienti con problemi epatici

Dopo somministrazione di una singola dose endovena da 50 µg/kg, l'emivita terminale nei pazienti con cirrosi epatica è significativamente più elevata che nei pazienti normali. Il volume di distribuzione rimane inalterato.

La frazione libera di alfentanil aumenta fino al 18,5% nei pazienti con cirrosi rispetto all'11,5% dei pazienti sani.

L'aumento della frazione libera insieme con una riduzione della clearance da 3,06 ml/min/kg nei pazienti sani a 1,60 ml/min/kg in pazienti affetti da cirrosi si traduce in un effetto prolungato e più pronunciato di alfentanil (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con problemi renali

Il volume di distribuzione e la clearance della frazione libera è simile in pazienti sani e in pazienti con problemi renali.

La frazione libera di alfentanil in pazienti con insufficienza renale aumenta a 12,4-19% rispetto al 10,3-11% dei pazienti sani. Questo può risultare in un aumento dell'effetto clinico di alfentanil (vedere paragrafo 4.4)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti osservati negli studi preclinici sono stati registrati solo a seguito dell'esposizione a dosi considerate sufficientemente oltre l'esposizione massima per gli esseri umani, così da indicare una loro scarsa rilevanza nell'uso clinico.

ALFENTANIL PIRAMAL è stato testato in una batteria di studi preclinici di sicurezza che includono: tossicità per dose singola dopo somministrazione di un bolo endovenoso (in topi, ratti, cavie, cani); tossicità per dosi ripetute fino ad 1 mese nei cani e nei ratti. La tossicità è stata anche valutata in studi di riproduzione, dopo somministrazione endovenosa, che testavano la fertilità e la performance riproduttiva in generale nei ratti, la teratogenicità e la embriotossicità in ratti e conigli, la riproduzione nelle fasi perinatali e postnatali nei ratti.

La mutagenicità è stata valutata in studi sia in vitro sia in vivo di mutazione genetica nella Salmonella typhimurium oltreché in studi in vivo con test del micronucleo nel ratto per valutare le aberrazioni delle strutture cromosomiche e col dominant lethal test nei topi maschi e femmine.

Sono stati condotti anche studi speciali per valutare la somministrazione intra-arteriosa, il rilascio di istamina e l'emolisi.

I risultati degli studi di tossicità per dose singola e ripetuta, gli studi sulla riproduzione, la mutagenicità e gli studi speciali mostrano che ALFENTANIL PIRAMAL è ben tollerato e ha un ampio margine di sicurezza in relazione ai valori di DE₅₀ nell'animale ed ai vari regimi posologici prospettati per l'impiego clinico.

Gli effetti tossici e letali osservati in questi modelli animali essenzialmente sono stati o dovuti alle alte, tossiche, dosi di farmaco somministrato, superiori (da 2.6 a 83 volte) al range terapeutico proposto per la clinica o si sono rivelati secondari all'eccessiva attività farmacologica di questo farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile non deve essere miscelata con altri prodotti. Se necessario, ALFENTANIL PIRAMAL può essere aggiunto a soluzioni di cloruro di sodio o glucosate per uso endovenoso. Tali soluzioni sono compatibili con i deflussori in plastica e devono essere utilizzate entro 24 ore dalla preparazione.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 5 fiale, di vetro tipo I da 10 ml, contenente soluzione sterile isotonica iniettabile per uso endovenoso, priva di conservanti.

6.6 Precauzione particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare istruzione per l'uso e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIRAMAL CRITICAL CARE ITALIA S.P.A.

Via XXIV Maggio 62/A, 37057 - San Giovanni Lupatoto - Verona (VR)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFENTANIL PIRAMAL 0,5 mg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale 10 ml AIC 028348011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Ottobre 1999

Data del rinnovo più recente: 29 Ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco