

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alfentanilo Hameln, 0,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém:

543,8 microgramas de cloridrato de alfentanilo, equivalente a 500 microgramas de alfentanilo

Excipiente com efeito conhecido: 1 ml contém 0,15 mmol (3,54 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida e incolor (pH 4,0 – 6,0)

Osmolaridade: 270 – 310 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alfentanilo Hameln é indicado em adultos:

- como suplemento analgésico para a indução de anestesia
- como adjuvante na manutenção de anestesia geral

Devido à sua ação rápida/curta, o alfentanilo é utilizado como analgésico opioide para procedimentos curtos e cirurgia em ambulatório, bem como enquanto suplemento analgésico para procedimentos de média e longa duração, uma vez que os períodos com mais dor podem ser tratados por pequenos suplementos de alfentanilo ou adaptando a velocidade de perfusão.

Alfentanilo Hameln é indicado para utilização em recém-nascidos, bebés e crianças:

- como opioide em associação com um hipnótico para indução de anestesia
- como analgésico narcótico em associação com anestesia geral e para procedimentos cirúrgicos curtos e longos

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem de Alfentanilo Hameln deve ser individualizada de acordo com a idade, o peso corporal, o estado físico, as patologias subjacentes, o consumo de outros fármacos, o tipo de cirurgia e a anestesia.

A dose inicial deve ser devidamente reduzida em doentes idosos e debilitados. O efeito da dose inicial deve ser tido em consideração ao determinar doses suplementares.

Para evitar bradicardia, recomenda-se a administração de uma pequena dose intravenosa de um agente anticolinérgico logo antes da indução.

Posologia

Adultos

Utilização como agente de indução

Um bólus intravenoso com dose de 120 microgramas/kg (17 ml/70 kg) de alfentanilo induzirá a hipnose e a analgesia enquanto mantém a estabilidade cardiovascular em doentes com relaxamento muscular adequado.

Para procedimentos curtos e utilização em ambulatório

Pequenas doses de alfentanilo são adequadas para pequenos procedimentos cirúrgicos curtos mas dolorosos e em ambulatório, sempre com equipamento de monitorização adequado disponível.

Um bólus intravenoso com dose de 7 a 15 microgramas/kg (1 a 2 ml/70 kg) será suficiente para procedimentos com duração inferior a 10 minutos. Se a duração do procedimento exceder 10 minutos, devem ser fornecidos incrementos adicionais de 7 a 15 microgramas/kg (1 a 2 ml/70 kg) a cada 10 a 15 minutos ou conforme necessário.

A respiração espontânea pode ser mantida na maioria dos casos com uma dose igual ou inferior a 7 microgramas/kg (1 ml/70 kg), injetada lentamente. Os incrementos sugeridos com esta técnica são de 3,5 microgramas/kg (0,5 ml/70 kg).

Em caso de ocorrência de náuseas no pós-operatório, estas são de duração relativamente curta e facilmente controladas por medidas convencionais.

Para procedimentos de média duração

O bólus intravenoso com dose inicial deve ser adaptado à duração esperada do procedimento cirúrgico, conforme se segue:

| duração do procedimento (minutos) | bólus IV com dose de alfentanilo | |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------|
| | microgramas/kg | ml/70 kg |
| 10 a 30 | 20 a 40 | 3 a 6 |
| 30 a 60 | 40 a 80 | 6 a 12 |

| | | |
|-----|----------|---------|
| >60 | 80 a 150 | 12 a 20 |
|-----|----------|---------|

Quando a cirurgia é prolongada ou mais traumática, a analgesia pode ser mantida através de um dos seguintes métodos:

- Incrementos de 15 microgramas/kg (2 ml/70 kg) de alfentanilo, quando necessário. Para evitar depressão respiratória no pós-operatório, a última dose de alfentanilo não deve ser administrada nos últimos 10 minutos da cirurgia; ou
- Perfusão de alfentanilo a uma velocidade de 1 micrograma/kg/minuto (0,14 ml/70 kg/minuto) até 5 a 10 minutos antes da conclusão da cirurgia.

Os períodos de estímulos muito dolorosos podem ser facilmente ultrapassados através de pequenos incrementos de alfentanilo ou do aumento temporário da velocidade de perfusão. Quando é utilizado alfentanilo sem protóxido de azoto/oxigénio ou outros agentes anestésicos por inalação, a dose de manutenção de alfentanilo deve ser aumentada.

Para procedimentos longos (>2 horas)

O alfentanilo pode ser utilizado como componente analgésico de anestesia para procedimentos cirúrgicos de longa duração, especialmente quando está indicada uma rápida extubação. As condições ideais de analgesia e do sistema autónomo com estabilidade mantêm-se através de uma dose intravenosa inicial adaptada individualmente e do ajuste da velocidade de perfusão à gravidade dos estímulos cirúrgicos e das reações dos doentes.

População pediátrica

Deve estar disponível equipamento de ventilação assistida para utilização em crianças de todas as idades mesmo em intervenções cirúrgicas de curta duração a crianças em respiração espontânea.

Os dados em crianças, particularmente entre 1 mês e 1 ano de idade, são limitados (ver secção 5.2).

Recém-nascidos (0-27 dias): A farmacocinética em recém-nascidos é muito variável, particularmente nos recém-nascidos pré-termo. A depuração e a ligação às proteínas são menores e pode ser necessária uma dose menor de alfentanilo. Os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de alfentanilo titulada em função da resposta.

Lactentes e crianças (28 dias a 23 meses): A depuração pode ser superior em lactentes e crianças até aos 23 meses comparativamente aos adultos. Para a manutenção de analgesia a taxa de perfusão de alfentanilo pode necessitar de ser aumentada.

Crianças (2 a 11 anos): A depuração pode ser ligeiramente superior em crianças e a taxa de perfusão pode ter que ser aumentada.

Adolescentes: A farmacocinética de alfentanilo em adolescentes é semelhante à dos adultos e não são necessárias recomendações posológicas específicas.

Recomendações posológicas para a população pediátrica

A vasta variabilidade de resposta ao alfentanilo dificulta as recomendações posológicas em crianças mais novas. Em crianças mais velhas considera-se apropriado um bólus de 10 a 20 microgramas/kg de alfentanilo para induzir a anestesia (ou seja, para suplementar o propofol ou anestesia por inalação) ou como analgésico. Bólus suplementares de 5 a 10 microgramas/kg de alfentanilo podem ser administrados em intervalos apropriados.

Para manter a analgesia em crianças durante uma intervenção cirúrgica, pode ser administrada uma taxa de perfusão de Alfentanilo Hameln de 0,5 a 2 microgramas/kg/minuto. A dose deve ser titulada para cima ou para baixo consoante as necessidades individuais do doente. Quando combinada com um agente anestésico intravenoso, a dose recomendada é de aproximadamente 1 micrograma/kg/minuto.

Pode haver um risco aumentado de complicações respiratórias e rigidez muscular quando é administrado alfentanilo a recém-nascidos e crianças muito novas. As precauções necessárias estão detalhadas na secção 4.4.

Modo de administração

Alfentanilo Hameln é administrado por via intravenosa como injeção em bólus (procedimentos curtos) ou bólus suplementado por incrementos ou por perfusão (procedimentos cirúrgicos longos e dolorosos) e apenas deve ser administrado por profissionais com a devida formação na administração de anestésicos gerais e com monitorização dos efeitos de opioides potentes para a respiração.

Alfentanilo Hameln pode ser misturado com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose a 5%, solução de glicose a 5% + cloreto de sódio a 0,9% ou solução de lactato de Ringer.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outros opioides.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como acontece com todos os opioides potentes:

A depressão respiratória está relacionada com a dose e pode ser revertida por um antagonista opioide específico como a naloxona, mas podem ser necessárias doses adicionais deste último porque a depressão respiratória pode demorar mais tempo do que a duração da ação do antagonista opioide. A analgesia profunda é acompanhada por depressão respiratória marcada e perda de consciência, que pode persistir ou ser recorrente no período pós-operatório. Como tal, os doentes devem ser mantidos sob vigilância adequada. O equipamento de reanimação e os antagonistas opioides devem

estar prontamente disponíveis. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar as respostas do doente ao CO₂, afetando assim a respiração no pós-operatório.

Pode ocorrer indução de rigidez muscular, podendo envolver também os músculos torácicos, mas pode ser evitável através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses inferiores), pré-medicação com benzodiazepinas e utilização de relaxantes musculares.

Podem surgir movimentos (mio)clónicos não epilépticos.

Se o doente tiver recebido uma quantidade insuficiente de anticolinérgico, ou quando for combinado alfentanilo com relaxantes musculares não-vagolíticos, pode surgir bradicardia e possível paragem cardíaca. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Os opioides podem induzir hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia. Devem ser tomadas medidas adequadas para manter uma tensão arterial estável.

A administração de injeções de bólus de opioides rápidas deve ser evitada em doentes com compromisso da compliance intracerebral; nestes doentes, a diminuição transitória da tensão arterial média tem sido ocasionalmente acompanhada por uma redução da pressão de perfusão cerebral de curta duração.

Os doentes em tratamento crónico com opioides ou com historial de abuso de opioides podem necessitar de doses superiores.

A dosagem deve ser reduzida em doentes idosos e debilitados.

Os opioides devem ser titulados com precaução em doentes com qualquer das seguintes condições: hipotireoidismo não controlado; doença pulmonar; diminuição na reserva respiratória; alcoolismo; insuficiência hepática ou renal. Estes doentes também requerem monitorização prolongada no pós-operatório.

O alfentanilo pode produzir dependência, devido à sua estrutura química e às características morfínomiméticas. Quando for administrado alfentanilo apenas ao nível intraoperatório (conforme pretendido) como agente anestésico, não se espera que ocorra dependência.

População pediátrica

Pode haver um risco aumentado de complicações respiratórias quando é administrado alfentanilo a recém-nascidos e crianças muito novas comparativamente com o uso em crianças mais velhas e adultos. Por este motivo, as crianças mais novas devem ser imediatamente monitorizadas após o início da administração de alfentanilo. Deve estar disponível equipamento de ventilação assistida para utilização em crianças de todas as idades, mesmo para intervenções cirúrgicas de curta duração a crianças em respiração espontânea.

Se for utilizado alfentanilo em recém-nascidos e lactentes, o uso simultâneo de um relaxante muscular deve ser considerado, devido ao risco de rigidez muscular. Todas as crianças devem ser monitorizadas por um período apropriado de tempo após a cessação do tratamento com alfentanilo, para garantir o retorno da respiração espontânea.

Devido à variabilidade farmacocinética em recém-nascidos, pode ser necessária uma dose mais baixa de alfentanilo. Os recém-nascidos devem ser monitorizados e a dose de alfentanilo titulada de acordo com a resposta (ver secção 4.2).

Este medicamento contém 0,31 mmol (ou 7,1 mg) de sódio por ampola de 2 ml, 1,54 mmol (35,4 mg) de sódio por ampola de 10 ml e 7,70 mmol (ou 177 mg) de sódio por frasco de 50 ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fármacos que alteram o efeito do alfentanilo

Fármacos como os barbitúricos, as benzodiazepinas, os neuroléticos, os gases halogenados e outros depressores do SNC não seletivos (por exemplo: álcool) podem potenciar a depressão respiratória dos opioides.

Quando tiverem sido administrados fármacos destes aos doentes, a dose de alfentanilo necessária será inferior ao normal. Após a administração de alfentanilo, a dose de outros fármacos depressores do SNC deve ser reduzida.

O alfentanilo é metabolizado principalmente através da enzima 3A4 do citocromo P450 em humanos. Os dados in vitro sugerem que os potentes inibidores da enzima 3A4 do citocromo P450 (por exemplo: cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem inibir o metabolismo de alfentanilo. Há dados farmacocinéticos disponíveis que indicam que o metabolismo de alfentanilo em humanos é inibido por fluconazol, voriconazol, eritromicina, diltiazem e cimetidina (conhecidos inibidores da enzima 3A4 do citocromo P450). Isto pode aumentar o risco de depressão respiratória prolongada ou tardia. A administração concomitante destes fármacos requer observação e cuidados especiais ao doente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de alfentanilo.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) devem ser suspensos duas semanas antes da cirurgia eletiva.

Efeito do alfentanilo no metabolismo de outros fármacos

Em combinação com alfentanilo, as concentrações sanguíneas de propofol são 17% superiores comparativamente à ausência de alfentanilo. A administração concomitante de alfentanilo e propofol pode requerer uma dose inferior de alfentanilo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados suficientes disponíveis para avaliar quaisquer efeitos nocivos em humanos. Não foram observados efeitos teratogénicos ou embriotóxicos agudos em ensaios com

animais. A utilização de alfentanilo durante a gravidez não é recomendada e devem ser tidos em consideração os possíveis riscos e potenciais benefícios antes da administração deste medicamento a doentes grávidas.

A administração intravenosa durante o parto (incluindo cesariana) não é recomendada, na medida que o alfentanilo atravessa a placenta e devido ao facto de o centro respiratório fetal ser particularmente sensível a opioides. Se, no entanto, for administrado alfentanilo, deve estar disponível equipamento de ventilação assistida de imediato para utilização em caso de necessidade. Tem de haver sempre disponível um antagonista opioide para crianças. A semivida do antagonista opioide pode ser inferir à do alfentanilo, pelo que tem de ser considerada a administração repetida do antagonista opioide.

Amamentação

O alfentanilo é excretado no leite humano em concentrações muito baixas. Como tal, recomenda-se a interrupção da amamentação durante 24 horas após a administração de alfentanilo.

Fertilidade

Os dados disponíveis sobre os efeitos do alfentanilo na fertilidade masculina ou feminina em humanos são limitados.

Há estudos em animais que não indicam efeitos nocivos diretos no que se refere à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O alfentanilo tem uma influência considerável sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

As reações individuais variam de forma significativa. Em média, o doente deve aguardar 3 a 6 horas após doses de 1 a 3 ml e 12 a 24 horas após perfusões e doses superiores. Nos casos em que seja expectável a antecipação de alta médica, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou operar máquinas nas 24 horas após a administração.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do alfentanilo foi avaliada em 1157 indivíduos que participaram em 18 ensaios clínicos. Foi administrado alfentanilo como agente de indução anestésico ou como adjuvante de anestesia/analgésico em anestesia local e geral, em procedimentos cirúrgicos curtos, médios e longos. A estes indivíduos foi administrada, pelo menos, uma dose de alfentanilo e foram fornecidos dados de segurança.

As reações adversas mais frequentes reportadas a partir destes ensaios clínicos (incidência de efeitos indesejáveis $\geq 5\%$) foram: náuseas (17%), vômitos (14%), apneia (8,6%), bradicardia (5,4%) e perturbações do movimento (7,9%).

As reações adversas de ensaios clínicos ou da experiência após introdução no mercado relacionadas com alfentanilo são ordenadas por frequência conforme se segue: muito

frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados de ensaios clínicos disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Muito raras: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, reação anafilatoide e urticária)

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: estado eufórico

Raras: agitação, choro

Muito raras: desorientação

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: perturbações do movimento, tonturas, sedação, discinesia

Pouco frequentes: cefaleia, sonolência, falta de reação aos estímulos

Muito raras: perda de consciência (durante o período pós-operatório), convulsão, mioclonia

Perturbações oculares

Frequentes: perturbação visual

Muito raras: miose

Perturbações cardíacas

Frequentes: bradicardia, taquicardia

Pouco frequentes: arritmia, diminuição do ritmo cardíaco

Muito raras: paragem cardíaca

Perturbações vasculares

Frequentes: hipotensão, hipertensão

Raras: dor venosa

Perturbações respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: apneia

Pouco frequentes: soluços, hipercapnia, laringospasmo, depressão respiratória (incluindo desfecho fatal)

Raras: broncospasmo, epistaxe

Muito raras: paragem respiratória, tosse

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas, vômitos

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: dermatite alérgica, hiperidrose

Raras: prurido

Muito raras: eritema, erupção cutânea

Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: rigidez muscular

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequentes: fadiga, calafrios, dor no local da injeção
Pouco frequentes: dor
Muito raras: pirexia

Complicações por traumatismo, envenenamento e relacionadas com o procedimento
Frequentes: dor relacionada com o procedimento
Pouco frequentes: confusão no pós-operatório, agitação no pós-operatório, complicação nas vias aéreas relacionada com a anestesia
Raras: complicação anestésica, complicação neurológica relacionada com o procedimento, complicação relacionada com intubação endotraqueal

População pediátrica

É expectável que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas que as verificadas em adultos, com exceção do que se segue:
Verificou-se rigidez muscular leve a moderada com frequência em recém-nascidos, embora o número de recém-nascidos incluído em estudos clínicos fosse muito pequeno. Pode ocorrer rigidez grave e movimentos involuntários com menos frequência e estes podem ser acompanhados por perturbação transitória da ventilação, especialmente com doses elevadas de alfentanilo ou com uma rápida velocidade de injeção intravenosa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

As manifestações de sobredosagem de alfentanilo são uma extensão das respetivas ações farmacológicas. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico é determinado

principalmente pelo grau de depressão respiratória, que varia entre a bradipneia e a apneia.

Tratamento

Em caso de hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigénio e a respiração deve ser assistida ou controlada conforme indicado. Deve ser utilizado um antagonista opioide específico, como a naloxona, conforme indicado para controlar a depressão respiratória. Isto não exclui a utilização de outras medidas mais imediatas. A depressão respiratória pode durar mais tempo do que o efeito do antagonista, pelo que podem ser necessárias doses adicionais deste último.

Se a depressão respiratória estiver associada a rigidez muscular, pode ser necessário um agente intravenoso de bloqueio neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada.

O doente deve ser cuidadosamente observado, devendo ser mantida a temperatura corporal e a ingestão de líquidos conforme adequado. Em caso de hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a possibilidade de hipovolemia; se presente, deve ser controlada através da administração parentérica de líquidos conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 - Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N01AH02 (alfentanilo)

O alfentanilo é um potente analgésico opioide sintético de curta ação com efeitos farmacológicos μ -agonistas estruturalmente relacionado com o fentanilo. Após administração intravenosa de alfentanilo, a ação é quase instantânea; o início da ação dá-se com apenas um quarto do necessário para uma dose equianalgésica de fentanilo. O efeito máximo de depressão respiratória e analgésico ocorre no espaço de 1-2 minutos (30 minutos com morfina).

A duração da ação do alfentanilo é de apenas um terço da verificada com uma dose equianalgésica de fentanilo e está claramente relacionada com a dose. Para analgesia com duração superior a 60 minutos, é preferível uma perfusão. Os seus efeitos depressores na velocidade respiratória e na ventilação alveolar também têm uma duração mais curta do que os do fentanilo; na maioria dos casos, a duração da analgesia excede a da depressão respiratória. A duração e o grau de depressão respiratória tendem a estar relacionados com a dose.

As doses elevadas ($>120 \mu\text{g/kg}$) de alfentanilo induzem o sono e podem ser utilizadas para indução da anestesia. A indução é suave, sem dor e isenta de respostas de stress cardiovascular e hormonal à intubação.

Tal como acontece com outros analgésicos opioides, o alfentanilo pode, dependendo da dose e da velocidade de administração, provocar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Com doses de até 200 microgramas/kg, o alfentanilo não produziu um aumento significativo nos níveis de histamina ou evidências clínicas de libertação de histamina.

A recuperação após a administração de alfentanilo é rápida e suave, com uma baixa incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório.

Todas as ações do alfentanilo são reversíveis de modo imediato e completo através de um antagonista opioide específico como a naloxona.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O alfentanilo é um opioide sintético com efeitos farmacológicos μ -agonistas.

Distribuição

As semividas de distribuição sequencial de alfentanilo são 0,4-2,2 min. e 8-32 min. O baixo grau de ionização (11% com pH = 7,4) contribui para uma distribuição rápida mas limitada nos tecidos. Os volumes de distribuição reportados são 1,27-4,81 L (volume de distribuição do compartimento central) e 12,1-98,2 L (volume de distribuição no regime estacionário). A ligação às proteínas de plasma do alfentanilo é de cerca de 92%.

Metabolismo

O alfentanilo é principalmente metabolizado no fígado. Apenas é encontrado 1% de alfentanilo não alterado na urina. Os metabolitos são inativos e 70-80% destes são eliminados através da urina.

Eliminação

O alfentanilo é rapidamente eliminado após administração intravenosa. Foram reportadas semividas de eliminação terminal de 83-223 minutos. A depuração plasmática em indivíduos jovens tem uma média de 356 ml/min e diminui com a idade. Apenas é encontrado 1% de alfentanilo não alterado na urina. Quando tiver sido atingido o regime estacionário após a perfusão, a semivida de eliminação mantém-se inalterada. Geralmente, a recuperação do doente ocorre com rapidez após suspensão do alfentanilo sem efeitos secundários de opioides.

Populações especiais

População pediátrica

Os dados em crianças são limitados. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos são listados na tabela abaixo.

| |
|--|
| Parâmetros farmacocinéticos de alfentanilo na população pediátrica |
|--|

| | $t_{1/2\beta}$ (h) | CL (ml/kg/min.) | Vd_{ss} (l/kg) |
|--|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Recém-nascidos pré-termo (0-27 dias) Idade gestacional 25-40 semanas; n= 68 | 0,7-8,8 | 0,9-8,4 | 0,3-1,2 |
| Recém-nascidos de termo (0-27 dias) Idade gestacional: 35-41 semanas; n= 18 | 4,1-5,5 | 1,7-3,2 | 0,5-0,8 |
| Lactentes e crianças 28 dias - 23 meses; n= 34 | 0,9-1,2 | 7,7-13,1 | 0,4-1,1 |
| Crianças 2-11 anos; n= 32 | 0,7-1,3 | 4,7-10,2 | 0,2-1,0 |
| Adolescentes 12-14 anos; n= 3 | 1,1-1,9 | 5,5-7,4 | 0,3-0,6 |
| Nota: Os dados para recém-nascidos, lactentes e crianças são fornecidos em intervalos de valores médios. CL = depuração; Vd_{ss} = volume de distribuição no estado estacionário; $t_{1/2\beta}$ = tempo de semivida na fase de eliminação. | | | |

A ligação às proteínas é de 75% em recém nascidos e aumenta para 85% em crianças. A informação acerca da farmacocinética de alfentanilo em crianças é limitada. O alfentanilo é metabolizado pela CYP3A4. A atividade da CYP3A4 é baixa em recém-nascidos e aumenta após o nascimento para atingir 30 a 40% dos níveis dos adultos no 1º mês de idade.

Compromisso hepático

Após a administração de uma única dose intravenosa de 50 microgramas/kg, a semivida terminal em doentes com cirrose é significativamente superior à verificada em grupos de controlo. O volume de distribuição mantém-se inalterado. A fração livre de alfentanilo aumenta em doentes com cirrose para 18,5% comparativamente a 11,5% em grupos de controlo. Este aumento na fração livre, juntamente com uma redução na depuração de 3,06 ml/min./kg em grupos de controlo para 1,60 ml/min./kg em doentes com cirrose, resultará num efeito mais prolongado e pronunciado (ver secção 4.4.).

Compromisso renal

O volume de distribuição e depuração da fração livre é semelhante em doentes com insuficiência renal e grupos de controlo saudáveis. A fração livre de alfentanilo em doentes com insuficiência renal aumenta para 12,4 a 19% comparativamente aos 10,3 a 11% em grupos de controlo. Isto pode resultar num aumento do efeito clínico do alfentanilo (ver secção 4.4.).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos pré-clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

O alfentanilo não demonstrou potencial mutagénico em testes in vitro (ensaio de Ames) e in vivo (micronúcleos e gene letal dominante). Estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratas e coelhos não revelaram teratogenicidade. Foram observados efeitos embriocidas associados a toxicidade materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade antes da primeira abertura

3 anos.

Prazo de validade após diluição

A estabilidade química e física em utilização de diluições (ver secção 6.6) foi demonstrada durante 48 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, as diluições devem ser utilizadas de imediato.

Se não forem utilizadas de imediato, as condições e os tempos de conservação em utilização antes de serem utilizadas são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não ultrapassariam 24 horas entre 2 e 8 °C, salvo se a diluição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Prazo de validade após a primeira abertura

O produto deve ser utilizado de imediato após a abertura do recipiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 ml e 10 ml em ampolas de vidro incolor (tipo I)

50 ml em frascos de vidro incolor (tipo I) com tampa de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio

Tamanhos da embalagem:

Embalagem com 5 / 10 ampolas de 2 ml cada

Embalagem com 5 / 10 ampolas de 10 ml cada

Embalagem com 1 / 5 / 10 frascos de 50 ml cada

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Alfentanilo Hameln pode ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose a 5%, solução de glicose a 5% + cloreto de sódio a 0,9% ou solução de lactato de Ringer, com uma concentração de 25-80 microgramas/ml. Estas diluições são compatíveis com sacos de plástico e conjuntos de administração.

Qualquer solução não utilizada de ampolas ou frascos abertos deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

APROVADO EM
18-01-2018
INFARMED