

CZ PAR

Název (léčivá látka/ přípravek)	
ALFENTANILUM	
Rapifen	
Číslo procedury	
BE/W/0003/pdWS/001	
ART.	45
NÁZVY PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Rapifen
INN	Alfentanilum (Alfentanili hydrochloridum)
DRŽITELÉ PŘÍPRAVKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ	Janssen-Cilag
SCHVÁLENÉ INDIKACE	<p>- k úvodu do anestézie</p> <p>- k celkové nebo regionální anestézii jako opioidní analgetikum pro krátkodobé (injekce bolusu) i dlouhodobé výkony (bolus následovaný opakovanými injekcemi nebo infúzí).</p> <p>Vzhledem k rychlému a krátkodobému účinku je RAPIFEN vhodný zejména jako opioidní analgetikum pro krátkodobé výkony a ambulantní chirurgii. Je však vhodný rovněž jako analgetický doplněk pro střední a dlouhotrvající výkony, neboť periody velmi bolestivých stimulů lze snadno překonávat opakovanými nízkými dávkami přípravku RAPIFEN, případně přizpůsobením rychlosti infúze.</p>
ATC KÓD	N01AH02
LÉKOVÁ FORMA, SÍLA	injekční roztoky - 0,5 mg/ml
INDIKAČNÍ SKUPINA	05
ZMĚNA V SmPC	4.1, 4.2, 4.6 a 5.2
ZMĚNA V PIL	Ano (dle SmPC)

DOPORUČENÍ (úprava znění příslušných bodů SmPC)

SmPC

Bod 4.1 Terapeutické indikace

Rapifen je u dospělých indikován:

- k úvodu do anestezie
 - jako opioidní analgetikum k celkové nebo regionální anestezii při krátkodobých (injekce bolusu) i dlouhodobých chirurgických výkonech (bolus následovaný opakovanými injekcemi nebo infuzí).
- *Poznámka držitele rozhodnutí o registraci – viz níže*

Vzhledem k rychlému a krátkodobému účinku je RAPIFEN vhodný zejména jako opioidní analgetikum pro krátkodobé výkony a ambulantní chirurgii. Je však vhodný rovněž jako analgetický doplněk pro středně dlouhé a dlouhotrvající výkony, neboť periody velmi bolestivých stimulů lze snadno překonávat opakovanými nízkými dávkami přípravku RAPIFEN, případně přizpůsobením rychlosti infuze.

RAPIFEN je indikován u novorozenců, kojenců a dětí jako:

- opioid v kombinaci s hypnotikem k úvodu do anestezie
- opioidní analgetikum v kombinaci s celkovou anestezí při krátkodobých i dlouhodobých chirurgických výkonech

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

RAPIFEN se podává jako injekce bolusu (krátkodobé výkony) nebo jako bolus následovaný opakovanými injekcemi nebo infuzí (dlouhodobé bolestivé chirurgické výkony).

Dávkování přípravku RAPIFEN má být stanoveno individuálně s přihlédnutím k věku, tělesné hmotnosti, fyzické kondici, základnímu onemocnění, užívání dalších léčivých přípravků, druhu chirurgického výkonu a anestezie.

U starších a oslabených pacientů je nutné úvodní dávku snížit. ~~A naopak zvýšit u dětí. Při stanovení dodatečného dávkování je zapotřebí vzít v úvahu účinek úvodní dávky...~~

Dospělí

...

Pediatrická populace

Pro děti všech věkových kategorií a to i pro krátkodobé výkony u spontánně dýchajících dětí musí být k dispozici zařízení pro asistovanou ventilaci.

Data týkající se dětí, zejména ve věku od 1 měsíce do 1 roku, jsou omezená (viz bod 5.2).

Novorozenci (0-27 dní): Farmakokinetika je u novorozenců velmi variabilní, zejména u předčasně narozených. Clearance a vazba na proteiny jsou nižší a může být nutné snížit dávku alfentanilu. Novorozenci mají být pečlivě sledováni a dávka alfentanilu má být titrována podle odpovědi.

Kojenci a batolata (28 dní až 23 měsíců): U kojenců a batolat může být se srovnání s dospělými vyšší clearance. Pro udržení analgezie může být třeba zvýšit rychlost infuze alfentanilu.

Děti (2-11 let): Clearance může být u dětí mírně vyšší a může být třeba zvýšit rychlost infuze.

Dospívající: Farmakokinetika alfentanilu u dospívajících je podobná farmakokinetice u dospělých, proto nejsou nutná žádná specifická doporučení ohledně dávkování.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů

Velká variabilita odpovědí na alfentanil ztěžuje doporučení pro dávkování u mladších dětí. U starších dětí je za odpovídající dávku k úvodu do anestezie (tj. jako doplněk propofolu nebo inhalační anestezie) nebo jako analgetikum považován bolus 10 až 20 µg/kg alfentanilu. Mohou být podány dodatečné bolusy 5 až 10 µg/kg alfentanilu v odpovídajících intervalech.

K udržení analgezie během chirurgického výkonu může být u dětí podán RAPIFEN infuzí o rychlosti 0,5-2 µg/kg/min. Dávka musí být titrována (snižována nebo zvyšována) podle individuálních potřeb pacienta. Při kombinaci s intravenózním anestetikem je doporučena dávka přibližně 1 µg/kg/min.

U novorozenců a velmi malých dětí může být po podání alfentanilu vyšší riziko respiračních komplikací a svalové rigidity. Nutná opatření jsou uvedena v bodě 4.4.

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

SmPC má být změněno tak, aby obsahovalo upozornění a opatření pro použití, která jsou specifická pro pediatrickou populaci:

Pediatrická populace

Při podání alfentanilu novorozencům nebo velmi malým dětem může, ve srovnání se staršími dětmi a dospělými, existovat vyšší riziko respiračních komplikací. Z toho důvodu je třeba malé děti monitorovat okamžitě po podání alfentanilu. Při použití u dětí všech věkových skupin, včetně krátkodobých zákroků u spontánně dýchajících dětí, musí být k dispozici zařízení pro asistovanou ventilaci.

Pokud je alfentanil použit u novorozenců a malých kojenců, je vzhledem k riziku svalové rigidity nutno zvážit současné podání myorelaxancia. Všechny děti mají být po ukončení podávání alfentanilu dostatečně dlouhou dobu monitorovány, aby se zajistil návrat spontánního dýchání.

Vzhledem k variabilní farmakokinetice u novorozenců může být třeba nižší dávka alfentanilu. Novorozenci mají být pečlivě sledováni a dávka alfentanilu má být titrována podle odpovědi na dávku (viz bod 4.2).

Bod 4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Intravenózní podání během porodu (včetně císařského řezu) se s ohledem na mimořádnou citlivost dechového centra plodu k opioidům nedoporučuje, protože alfentanil prochází placentou. Jestliže je navzdory tomu RAPIFEN podán, musí být pro případ potřeby neprodleně k dispozici vybavení pro asistovanou ventilaci.

Pro dítě musí být vždy dostupný také antagonist opioidů. Poločas antagonisty opioidů může být kratší než poločas alfentanilu, proto se musí zvážit opakované podání antagonisty opioidů.

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Pediatrická populace

Očekává se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou stejné jako u dospělých, s následujícími výjimkami:

U novorozenců byla častěji pozorována mírná až středně těžká svalová rigidita, i když počet novorozenců v klinických studiích byl malý. Méně často se může objevit těžká svalová rigidita a záchvaty a mohou být doprovázené přechodným zhoršením dýchání, zejména při vysokých dávkách přípravku RAPIFEN nebo vysoké rychlosti intravenózní injekce.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Informace níže (kurzívou) bude z SmPC vymazána:

Plazmatická clearance u novorozenců je přibližně $7,2 \pm 3,2$ ml/kg/min a u dětí mezi 4,5 až 7,75 roky $4,7 \pm 1,7$ ml/kg/min. Distribuční objem v rovnovážném stavu byl $1\ 230 \pm 520$ ml/kg u novorozenců a $163,5 \pm 110$ ml/kg u dětí. Poločas u novorozenců je 146 ± 57 minut a u dětí $40,2 \pm 8,9$ minuty.

Následující informace bude do SmPC přidána:

Pediatrická populace

Údaje u dětí jsou omezené. Hodnoty farmakokinetických parametrů jsou uvedeny v následující tabulce.

Farmakokinetické parametry alfentanilu u pediatrických subjektů			
	$t_{1/2\beta}$ (hod)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Předčasně narození novorozenci (0-27 dní) Gestační věk 25-40 týdnů; n=68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Novorozenci narození v termínu (0-27 dní) Gestační věk 35-41 týdnů; n=18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Kojenci a batolata 28 dní - 23 měsíců; n=34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Děti 2-11 let; n=32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Dospívající 12-14 let; n=3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Poznámka: Údaje pro novorozence, kojence a děti jsou uvedena jako rozmezí průměrných hodnot. CL=clearance, VD_{ss}=distribuční objem v rovnovážném stavu, $t_{1/2\beta}$ = poločas v eliminační fázi.

Vazba na proteiny u novorozenců je 75 % a u dětí se zvyšuje na 85 %.

Farmakokinetické informace týkající se použití alfentanilu u dětí jsou omezené. Alfentanil je metabolizován CYP3A4. U novorozenců je aktivita CYP3A4 nízká, po narození se zvyšuje a v jednom měsíci dosahuje 30 až 40 % hodnot u dospělých.

PIL

harmonizovat text s SmPC

***Poznámka držitele rozhodnutí o registraci:**

V zemích, kde je navrhovaný text již zahrnutý v SmPC, je naším záměrem vymazat z indikací pro dospělé informaci, že injekce bolusu je pro krátkodobé chirurgické výkony a bolus následovaný opakovanými injekcemi nebo infuzí je pro dlouhodobé výkony. Firma nepovažuje tuto změnu v indikacích pro dospělé za zásadní. Důvodem pro změnu je snaha vyhnout se duplikaci informací, protože během této pediatrické procedury bylo dohodnuto, že do bodu 4.2 SmPC bude přidán následující text:

„RAPIFEN se podává jako injekce bolusu (krátkodobé výkony) nebo jako bolus následovaný opakovanými injekcemi nebo infuzí (dlouhodobé bolestivé chirurgické výkony).“

Poznámka hodnotitele:

Vzhledem k námitkám, že změna indikace pro dospělé je nad rámec pediatrického worksharingu, doporučujeme žadateli, aby navrhl změnu indikace pro dospělé s příští klinickou aktualizací SmPC na národní úrovni. Změna v indikacích pro dospělé nebude zahrnuta ve změně IB, která má být předložena v důsledku tohoto worksharingu.