

sp.zn. sukls 245972/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAPIFEN 0,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,5 mg alfentanilu (jako 0,544 mg hydrátu alfentanil-hydrochloridu).
Jedna 2ml ampulka obsahuje 1,0 mg alfentanilu.
Jedna 10ml ampulka obsahuje 5,0 mg alfentanilu.

Jedna 2ml ampulka obsahuje 7,08 mg sodíku.

Jedna 10ml ampulka obsahuje 35,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic. Sterilní, izotonický vodný roztok bez konzervačních přísad, určený k intravenóznímu podání.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

RAPIFEN je u dospělých indikován:

- jako součást úvodu do anestezie nebo
- jako opioidní analgetikum k celkové nebo regionální anestezii při krátkodobých (injekce bolusu) i dlouhodobých chirurgických výkonech (bolus následovaný opakovanými injkcemi nebo infuzí).

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 obvykle překonávat opakovanými nízkými dávkami přípravku RAPIFEN, případně přizpůsobením rychlosti infuze.

RAPIFEN je u novorozenců, kojenců a dětí a dospívajících indikován jako:

- opioidní analgetikum v kombinaci s hypnotikem k úvodu do anestezie;

- opioidní analgetikum k celkové anestezii, při krátkodobých i dlouhodobých chirurgických výkonech.

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.

Aby se zabránilo bradykardii, může být podána nízká intravenózní (i.v.) dávka anticholinergika těsně před úvodem do anestezie.

Dospělí

Použití k úvodu do anestezie

Přípravek RAPIFEN má být pro úvod do anestezie podáván postupně se standardní dávkou hypnotika, jako je propofol nebo thiopenton. Doporučená dávka přípravku RAPIFEN je i.v. bolus 10 – 40 µg/kg u zdravých dospělých pacientů. U starších nebo oslabených pacientů je doporučena nižší počáteční dávka.

I.v. bolus ≥ 120 µg/kg (17 ml/70 kg) přípravku RAPIFEN navozuje bezvědomí a analgetický účinek při zachování dobré kardiovaskulární stability u pacientů s adekvátní myorelaxací.

Krátkodobé výkony kratší než 10 minut a použití u ambulantních pacientů

V nízkých dávkách je RAPIFEN vhodný pro malé krátkodobé chirurgické výkony a pro ambulantní pacienty za předpokladu dostupnosti kardiopulmonálního monitorovacího zařízení.

I.v. bolus 8 - 30 µg/kg (1,2 – 4,2 ml/70 kg) je obvykle dostatečný pro výkony kratší než 10 minut. Jestliže trvá výkon déle než 10 minut, aplikuje se dále 7 - 15 µg/kg (1 – 2,1 ml/70 kg) v intervalu každých 10 - 15 minut nebo dle potřeby.

Ačkoli musí být k dispozici zařízení pro podporu ventilace, při pomalé aplikaci dávky 7 µg/kg (1 ml/70 kg) nebo nižší je ve většině případů zachováno spontánní dýchání; při této technice lze opakovaně aplikovat 3,5 µg/kg (0,5 ml/70 kg).

Případná pooperační nauzea je poměrně krátkodobá a obvykle korigovatelná konvenčními prostředky.

Středně dlouhé výkony 10 až 60 minut

Počáteční dávka i.v. bolusu má být uzpůsobena předpokládané délce trvání chirurgického výkonu:

Tabulka 1: Dávkování u středně dlouhých výkonů

<i>Trvání výkonu</i> (min)	<i>RAPIFEN dávka i.v. bolusu</i>	
	$\mu\text{g/kg}$	ml/70 kg
10 - 30	10 - 30	1,4 – 4,2
30 - 60	30 - 50	4,2 – 7,0

Trvá-li operace déle nebo se očekává, že vyvolá více bolesti, lze analgezii udržovat:

- buď další aplikací přípravku RAPIFEN v dávce 10 až 15 $\mu\text{g/kg}$ (1,4 až 2,1 ml/70 kg) podle potřeby, kromě posledních 10 minut výkonu, kdy nemá být RAPIFEN podáván vzhledem k možnosti pooperační respirační deprese;
- nebo infuzí přípravku RAPIFEN rychlostí 1 $\mu\text{g/kg/min}$ (0,14 ml/70 kg/min) ukončenou 5 - 10 minut před dokončením výkonu.

Periody bolestivých stimulů lze snadno zvládnout opakovanou aplikací nízkých dávek alfentanilu nebo přechodně zvýšenou rychlostí infuze.

Nižší dávka přípravku RAPIFEN může být použita, pokud je anestezie podpořena dalšími přípravky.

Pokud je RAPIFEN použit bez směsi $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ nebo jiného inhalačního anestetika, musejí být udržovací dávky přípravku RAPIFEN vyšší.

Dlouhotrvající výkony delší než 60 minut

RAPIFEN může být používán jako analgetická komponenta u dlouhotrvajících chirurgických výkonů, zejména při indikaci rychlé extubace. Optimální analgezie a stabilního vegetativního stavu lze docílit individuálně přizpůsobenou úvodní dávkou a přizpůsobením rychlosti infuze závažnosti operačních stimulů a reakcím pacienta.

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 až 27 dní): Farmakokinetika je u novorozenců velmi variabilní, zejména u předčasně narozených. Clearance a vazba na bílkoviny 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 ve srovnání s dospělými vyšší clearance. Pro udržení analgezie může být třeba zvýšit rychlost infuze alfentanilu.

Děti (2 až 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 až 2 µg/kg/min. Dávka musí být titrována (snižována nebo zvyšována) podle individuálních potřeb pacienta. Při kombinaci s intravenózním anestetikem je doporučená 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.

Starší a oslabení pacienti

Počáteční dávka má být snížena u starších (ve věku od 65 let) a oslabených pacientů. Účinek počáteční dávky je třeba vzít v úvahu při stanovení dodatečných dávek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné opioidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek podléhá zákonu o návykových látkách. Na přípravek vzniká léková závislost.

Upozornění platná pro všechny silné opioidy:

Respirační deprese

Respirační deprese závisí na dávce a lze jí zamezit podáním specifického antagonisty opioidních receptorů. Vzhledem k tomu, že respirační deprese může přetrvávat déle než účinek antagonisty, může být nutné opakované podání antagonisty. Hluboká analgezie je doprovázena výraznou respirační depresí a ztrátou vědomí, která může přetrvávat nebo recidivovat v pooperačním období. Pacienti mají být proto pod náležitým dohledem. Musejí být k dispozici resuscitační zařízení a antagonisté opioidních receptorů. Hyperventilace v průběhu anestezie může narušit pacientovu odpověď na CO₂ a ovlivnit pooperační respiraci.

Svalová ztuhlost

Může se vyskytnout svalová ztuhlost postihující i hrudní svalstvo; ztuhlosti však lze zabránit těmito opatřeními: pomalou i.v. injekcí (obvykle postačující při nízkém dávkování), premedikací benzodiazepiny a použitím myorelaxancií. Může docházet k neepileptickým (myo)klonickým záškubům.

Srdeční onemocnění

Jestliže nebyla pacientovi podána dostatečná dávka anticholinergik nebo při kombinaci přípravku RAPIFEN s nevagolytickými myorelaxancií, může se vyskytnout bradykardie, případně srdeční zástava. Bradykardii lze léčit atropinem.

Zvláštní podmínky dávkování

Stejně jako jiné opioidy, může i RAPIFEN navodit hypotenzi, zvláště u hypovolemických pacientů. Je zapotřebí zajistit příslušná opatření zaměřená na udržení stabilního arteriálního tlaku.

U pacientů s limitovanou intracerebrální compliance je nutné se vyvarovat podání rychlého bolusu opioidů; u těchto pacientů může být přechodný pokles středního arteriálního tlaku někdy provázen krátkodobým snížením mozkového perfúzního tlaku.

U starších a oslabených pacientů se doporučuje snížit dávkování. Stejně jako jiné opioidy, i RAPIFEN je zapotřebí titrovat opatrně u pacientů s nekorigovaným hypothyreoidismem, plicním onemocněním, se sníženou respirační rezervou, s alkoholismem, narušenými jaterními nebo ledvinovými funkcemi. Léčba těchto pacientů vyžaduje rovněž prodloužené pooperační monitorování.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Syndrom z vysazení léku u novorozenců

U novorozenců, jejichž matky dlouhodobě užívaly opioidy během těhotenství, existuje riziko vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Při podání alfentanilu novorozencům nebo velmi malým dětem může, ve srovnání se staršími dětmi a dospělými, existovat vyšší riziko respiračních komplikací. Z tohoto 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 dostupné 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).

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Rapifen a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Rapifen současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Opioidy indukovaná hyperalgezie

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) je paradoxní odezva na opioid, která se vyskytuje zejména při vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání, kdy dochází k zesílenému vnímání bolesti i přes stabilní nebo zvýšené vystavení opioidu. Liší se od tolerance, při níž je potřeba podávat vyšší dávky opioidu k dosažení stejného analgetického účinku nebo léčbě opakující se bolesti. OIH se může projevovat jako zvýšená intenzita bolesti, více generalizovaná (tj. méně lokální) bolest nebo bolest při běžných (tj. nebolestivých) podnětech (alodynie) bez prokázané progresse onemocnění. Při podezření na OIH je potřeba dávku opioidů snížit nebo postupně prodlužovat intervaly mezi podáním a snižovat dávky, pokud je to možné.

Pomocné látky

2ml ampulka: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 2ml ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

10ml ampulka: Tento léčivý přípravek obsahuje 35,4 mg sodíku v 10ml ampulce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky ovlivňující účinek alfentanilu

Látky tlumící centrální nervový systém (CNS)

Barbituráty, benzodiazepiny nebo jim podobné látky, neuroleptika, celková anestetika a další neselektivní látky tlumící CNS (např. alkohol) mohou potencovat respirační depresi vyvolanou opioidy. Současné podávání s přípravkem RAPIFEN může zvyšovat riziko respirační deprese, hlubokého útlumu, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Souběžné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalín) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Účinky přípravku RAPIFEN na jiné léčivé přípravky

Po předchozím podání přípravku RAPIFEN je zároveň v případě potřeby nutné snížit dávku přípravků s depresivním účinkem na CNS. Je to zvláště důležité po operačním výkonu, neboť hluboká anestezie je spojena s významnou respirační depresí, která může v pooperačním období přetrvávat nebo se vracet. Podání přípravků snižujících aktivitu CNS, jako například benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může během tohoto období neúměrně zvýšit riziko respirační deprese (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)

Alfentanil je metabolizován převážně enzymy lidského cytochromu P450 3A4. *In vitro* údaje naznačují, že účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou inhibovat metabolismus alfentanilu. Výsledky farmakokinetických studií potvrzují, že metabolismus alfentanilu je inhibován flukonazolem, vorikonazolem, erythromycinem, diltiazemem a cimetidinem (známými inhibitory enzymů cytochromu P450 3A4). Tím by mohlo být zvýšeno riziko prodloužené nebo zpožděné respirační deprese. Současné podávání těchto léčiv vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta, zejména však může vyvolat nutnost snížení dávky přípravku RAPIFEN.

Inhibitory enzymu monoaminoxidázy (IMAO)

Pro inhibitory MAO obvykle platí doporučení ukončit aplikaci 2 týdny před plánovaným chirurgickým nebo jiným výkonem vyžadujícím podání anestetik.

Serotoninergní léčivé přípravky

Současné podávání alfentanilu se serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou SSRI, SNRI nebo IMAO, může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu.

Účinek alfentanilu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Koncentrace propofolu podaného v kombinaci s přípravkem RAPIFEN jsou o 17 % vyšší než bez přítomnosti přípravku RAPIFEN. Současné podávání alfentanilu a propofolu může vyžadovat nižší dávku přípravku RAPIFEN.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přestože předklinické zkoušení neprokázalo teratogenní nebo akutní embryotoxický účinek, pro vyhodnocení škodlivých účinků u člověka nejsou k dispozici postačující údaje (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Před podáním tohoto přípravku těhotným je proto nutné posoudit léčebný přínos oproti možnému riziku.

Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství může u novorozence vyvolat lékovou závislost, která může vést ke vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců.

Intravenózní podání během porodu (včetně císařského řezu) se nedoporučuje, protože RAPIFEN prochází placentou a může potlačit spontánní dýchání v novorozeneckém období. Jestliže je v takovém případě RAPIFEN podán, musí být neprodleně k dispozici vybavení pro asistovanou ventilaci pro matku a kojence.

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

Kojení

RAPIFEN může přestupovat do mateřského mléka. Kojení nebo používání odstříkaného mateřského mléka proto nelze doporučit do 24 hodin po aplikaci přípravku RAPIFEN.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Řízení vozu a obsluha strojů se nedoporučuje minimálně 24 hodin po podání přípravku RAPIFEN.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje z klinických hodnocení

Bezpečnost přípravku RAPIFEN byla hodnocena u 1 157 pacientů, kteří se účastnili 18 klinických hodnocení. RAPIFEN byl podáván jako agens indukující anestezii nebo jako analgetická/anestetická podpora při místní nebo celkové anestezii u krátké, středně nebo dlouho trvajících chirurgických zákroků. Těmto subjektům byla podána nejméně jedna dávka přípravku

RAPIFEN a byly u nich vyhodnoceny údaje o bezpečnosti. Nežádoucí účinky hlášené u $\geq 1\%$ pacientů, kteří se účastnili těchto hodnocení a byl jim podán RAPIFEN, jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u $\geq 1\%$ pacientů léčených přípravkem RAPIFEN v 18 klinických hodnoceních s přípravkem RAPIFEN

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	RAPIFEN (n = 1 157) %
Psychiatrické poruchy	
Excitace	1,8
Poruchy nervového systému	
Porucha hybnosti	7,9
Závrať	2,4
Sedace	1,5
Dyskineze	1,4
Poruchy oka	
Porucha vidění	1,1
Srdeční poruchy	
Bradykardie	5,4
Tachykardie	1,0
Cévní poruchy	
Hypotenze	4,1
Hypertenze	2,2
Snížení tlaku krve	1,3
Zvýšení tlaku krve	1,0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Apnoe	8,6
Gastrointestinální poruchy	
Nauzea	17,0
Zvracení	14,0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Svalová ztuhlost	3,1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Únava	2,0
Zimnice	1,8
Bolest v místě injekce	1,6
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Procedurální bolest	1,1

Další nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 1\%$ pacientů léčených přípravkem RAPIFEN v těchto 18 klinických hodnoceních, jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u < 1 % pacientů léčených přípravkem RAPIFEN v 18 klinických hodnoceních s přípravkem RAPIFEN

Třídy orgánových systémů nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy Agitovanost Pláč
Poruchy nervového systému Bolest hlavy Somnolence Nereagování na podněty
Srdeční poruchy Arytmie Snížení srdečního tepu
Cévní poruchy Bolest žil
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Bronchospasmus Škytání Hyperkapnie Laryngospasmus Epistaxe Respirační deprese
Poruchy kůže a podkožní tkáň Alergická dermatitida Hyperhidróza Pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Bolest
Poranění, otravy a procedurální komplikace Pooperační zmatenost Pooperační agitovanost Komplikace v dýchacích cestách při anestezii Neurologické anestetické komplikace Procedurální komplikace Komplikace při endotracheální intubaci

Postmarketingové sledování

Nežádoucí účinky identifikované během post-marketingového používání přípravku RAPIFEN jsou uvedeny v tabulce 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti na základě spontánních hlášení.

Frekvence četností jsou uvedeny podle následující konvence:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné	≥ 1 /10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné	< 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 4 Nežádoucí účinky zjištěné během podávání přípravku RAPIFEN v postmarketingu s frekvencemi získanými ze spontánních hlášení

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce a kopřivky)

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné Deorientace

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné Ztráta vědomí^a, konvulze, myoklonus

Poruchy oka

Velmi vzácné Míóza

Srdeční poruchy

Velmi vzácné Srdeční zástava

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné Zástava dechu, respirační deprese^b, kašel

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné Erytém, vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné Pyrexie

^a Pooperační období.

^b Včetně fatálních případů.

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 záškuby a tyto mohou být doprovázené přechodným zhoršeným dýcháním, zejména při vysokých dávkách přípravku RAPIFEN nebo vysoké rychlosti intravenózní injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Projevy předávkování přípravkem RAPIFEN jsou zvýrazněním jeho farmakologického účinku. Může nastat respirační deprese, s různým stupněm závažnosti od bradypnoe až k apnoe.

Léčba

Při hypoventilaci nebo apnoe je zapotřebí podávat kyslík a dle potřeby zavádět asistované nebo řízené dýchání. Ke zvládnutí respirační deprese by měl být podán specifický antagonist a opioidních receptorů. To nevylučuje nutnost využití dalších okamžitých protipatření. Respirační

deprese může svým trváním přesahovat trvání účinku antagonisty, což může vést k potřebě jeho opakované aplikace.

Jestliže je respirační deprese provázena svalovou ztuhlostí, může být pro usnadnění asistovaného nebo řízeného dýchání zapotřebí podávat intravenózně neuromuskulární blokátory.

Pacienta je zapotřebí pečlivě sledovat, dbát na udržování tělesné teploty a zajistit odpovídající přísun tekutin. Při těžké nebo přetrvávající hypotenzi je potřebné počítat s možností hypovolemie a v případě potvrzené hypovolemie podat parenterálně vhodné roztoky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetika celková, anestetika opioidní
ATC kód: N01AH02

Alfentanil je silné rychle a krátkodobě působící opioidní analgetikum chemicky příbuzné fentanyl. Nástup účinku alfentanilu nastává po intravenózní aplikaci téměř okamžitě, představuje pouze čtvrtinu hodnoty oproti ekvianalgetické dávce fentanyl. Maximální analgetický a respiračně depresorický účinek se dostavuje během 1 - 2 minut (30 minut u morfinu).

Délka účinku alfentanilu představuje přibližně pouze třetinu hodnoty oproti ekvianalgetické dávce fentanyl a je prokazatelně závislá na dávce. Pro analgezií delší než 60 minut je vhodnější využít infuzi. Tlumivý účinek alfentanilu na dechovou frekvenci a alveolární ventilaci je rovněž kratší než u fentanyl, ve většině případů přetrvává analgezie déle než respirační deprese. Trvání a stupeň respirační deprese jsou závislé na dávce.

Podobně jako jiná opioidní analgetika může alfentanil v závislosti na dávce a rychlosti aplikace vyvolat svalovou ztuhlost, euforii, miózu a bradykardii.

Při dávkách alfentanilu až do 200 µg/kg nebyly zaznamenány zvýšené hladiny histaminu nebo klinické příznaky svědčící pro jeho vyplavení.

Zotavení po aplikaci alfentanilu je typicky rychlé a plynulé, s nízkým výskytem pooperační nauzey a zvracení.

Všechny účinky alfentanilu je možno antagonistovat specifickým antagonistou opioidních receptorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alfentanil je syntetický opioid s µ-agonistickým farmakologickým účinkem, který se používá pouze intravenózně.

Distribuce

Sekvenční distribuční poločasy alfentanilu jsou 0,4 - 2,2 minut a 8 - 32 minut. K rychlé, ale omezené tkáňové distribuci léčiva významně přispívá nízká úroveň ionizace (11 % při pH = 7,4). Distribuční objemy se pohybují v rozmezí 1,27 - 4,81 l (distribuční objem centrálního

kompartmentu) a 12,1 - 98,2 l (distribuční objem v rovnovážném stavu). Vazba alfentanilu na plazmatické bílkoviny činí přibližně 92 %.

Biotransformace

Alfentanil je metabolizován převážně v játrech. Pouze 1 % nezměněného alfentanilu lze nalézt v moči. Metabolity nejsou farmakologicky účinné a v 70 - 80 % se vylučují močí.

Eliminace

Alfentanil se po intravenózní aplikaci rychle vylučuje. Udávají se výsledné eliminační poločasy 83 – 223 minut. Plazmatická clearance představuje u osob ve věku mladších 40 let v průměru 356 ml/min a klesá přibližně o 8 % za deset let od 40 let věku. V moči bylo nalezeno pouze 1 % nezměněného alfentanilu. Jakmile již bylo infuzí dosaženo rovnovážného stavu, zůstává eliminační poločas nenarušen. Po ukončení aplikace se pacient rychle probouzí bez následných postopioidních účinků.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

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

Farmakokinetické parametry alfentanilu u pediatrických subjektů			
	t_{1/2β} (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 batolata, a děti jsou uvedeny jako rozmezí průměrných hodnot.

CL = clearance, Vd_{ss} = distribuční objem v rovnovážném stavu, t_{1/2β} = 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. Aktivita CYP3A4 se dále zvyšuje na 45 % v 6 měsících, na 80 % ve 12 měsících a hodnot u dospělých dosahuje ve věku 6 let.

Porucha funkce jater

Po jednorázové intravenózní dávce 50 µg/kg byl eliminační poločas u cirhotických pacientů významně delší než u kontrolní skupiny. Distribuční objem zůstal nezměněn. Volná frakce alfentanilu se u cirhotických pacientů zvyšuje na 18,5 % oproti 11,5 % u kontrolní skupiny. Zvýšení volné frakce spolu se snížením clearance z 3,06 ml/min/kg u kontrolní skupiny na 1,6 ml/min/kg u cirhotických pacientů vede k delšímu a výraznějšímu účinku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Distribuční objem a clearance volné frakce jsou u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a kontrolní skupiny obdobné. Volná frakce alfentanilu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je zvýšena na 12,4 (19 %) ve srovnání s 10,3 (11 %) u kontrolní skupiny. To může vést ke zvýšení klinického účinku alfentanilu (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

Alfentanil vykazuje velmi široké bezpečnostní rozpětí. Vyjádřeno u potkanů poměrem LD₅₀/ED₅₀ pro nejnižší hladinu analgezie činí hodnota alfentanilu 1080 ve srovnání s 4,8 u pethidinu, 69,5 u morfinu a 277 u fentanylu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky pro uchovávání naředěného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla, vložka z umělé hmoty, krabička.

Velikost balení: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 5 x 10 ml, 10 x 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

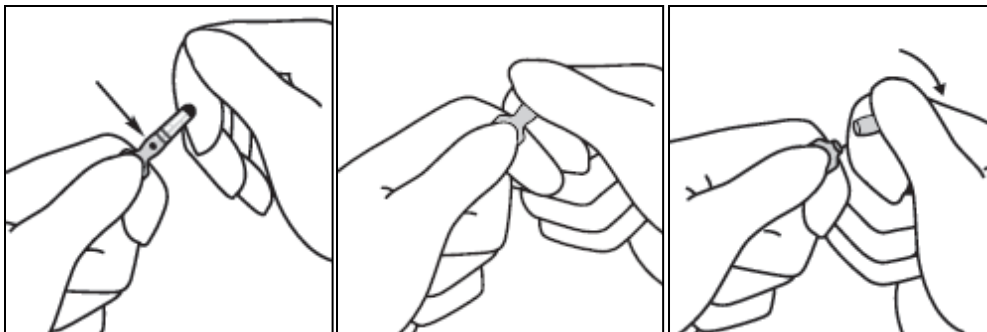
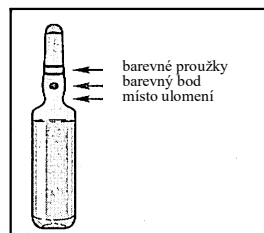
Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a podléhá příslušným ustanovením zákona o návykových látkách. Omamná látka I.

V případě potřeby je možno RAPIFEN kombinovat s infuzními roztoky obsahujícími chlorid sodný nebo glukózu. Tyto roztoky jsou kompatibilní s plastovými infuzními soupravami mají být aplikovány okamžitě po naředění.

Při otvírání ampulky používejte ochranné rukavice.

Návod k otevření ampulky:

1. Podržte ampulku mezi palcem a ukazováčkem tak, aby zúžená část zůstala volná.
2. Druhou rukou uchopte zúženou část ampulky tak, že opřete krček ampulky o ukazováček; palec přitiskněte na barevně označený bod souběžně s barevnými proužky.
3. Přidržujte palec na označeném místě a ulomte zúženou část ampulky. Držte ampulku pevně v ruce.



V případě náhodné dermální expozice opláchněte zasažené místo vodou. Vyhněte se použití mýdla, alkoholu a jiných čisticích látek, které mohou způsobit chemické nebo fyzické oděrky na kůži.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

05/156/87-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 6. 1987

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 7. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2026