

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

RAPIFEN SOLUCION INYECTABLE I.V.1 mg/2 mL

RAPIFEN[®]

Analgésico narcótico

DESCRIPCION

RAPIFEN[®] (clorhidrato de alfentanilo) es un analgésico narcótico potente de acción muy corta para uso intravenoso.

RAPIFEN[®] se encuentra disponible como solución estéril, libre de preservativos, isotónica, con clorhidrato de alfentanilo equivalente a 0,5 mg de alfentanilo; 9,0 mg de cloruro de sodio y agua para inyectables en c.s.p. 1 ml.

PROPIEDADES

Farmacodinamia

Alfentanilo es un analgésico potente de rápida acción, químicamente relacionado con fentanilo, con un muy rápido inicio de acción y una corta duración.

El inicio de la acción de **RAPIFEN[®]** es cuatro veces más rápido que el de una dosis equianalgésica de fentanilo y el efecto analgésico y depresor respiratorio máximo ocurre dentro de 1 a 2 minutos (30 minutos con morfina). La profundidad de la analgesia puede ser ajustada al nivel de dolor del procedimiento quirúrgico. La duración de la acción de **RAPIFEN[®]** es tres veces más corta que la de una dosis equianalgésica de fentanilo y está claramente relacionada a la dosis. Para analgesia prolongada por más de 60 minutos, es preferible utilizar una infusión. Sus efectos depresores de la frecuencia respiratoria y ventilación alveolar duran también menos que aquellos de fentanilo y en la mayoría de los casos la duración del efecto analgésico excede la depresión respiratoria. La duración y grado de la depresión respiratoria parecen estar relacionados con la dosis.

A altas dosis (> 120 ug/kg), **RAPIFEN[®]** induce sueño y puede ser utilizado como un agente de inducción anestésica. La inducción es suave, libre de dolor y desprovista de respuesta hormonal de stress a la intubación.

Alfentanilo tiene un muy amplio margen de seguridad. En ratas la relación LD50: ED50 para alfentanilo es 1080 comparado con 4.6, 69.5, y 277 para petidina, morfina y fentanilo, respectivamente.

Dependiendo de la dosis y velocidad de administración, **RAPIFEN[®]** puede causar rigidez muscular, particularmente de la pared torácica, otros signos y síntomas típicos de los analgésicos narcóticos tales como euforia, miosis y bradicardia. Con dosis de hasta 200 ug/kg de **RAPIFEN[®]** no existió un aumento significativo en los niveles de histamina ni evidencia clínica de liberación de histamina.

La recuperación después de la administración de **RAPIFEN[®]** es rápida y suave con una baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

Todas las acciones de **RAPIFEN®** son inmediata y completamente revertidas por un antagonista narcótico específico tal como naloxona.

Farmacocinética

Alfentanilo se elimina rápidamente después de la administración intravenosa. Se han reportado vidas medias de distribución secuencial de 0,4 – 2,2 minutos y de 8 - 32 minutos y vidas medias de eliminación terminal de 83 - 223 minutos. El bajo grado de ionización (11% a un pH = 7,4) contribuye a una rápida pero limitada distribución tisular. Los volúmenes de distribución reportados son 1,27 – 4,81 L (volumen de distribución del compartimento central) y 12,1 – 98,2 L (volumen de distribución a niveles estables). La unión a proteínas plasmáticas de alfentanil es de alrededor de un 92%.

Alfentanilo se metaboliza principalmente en el hígado. Sólo un 1% de droga sin metabolizar se encuentra en orina. Los metabolitos son inactivos y el 70 - 80% de ellos se elimina por orina. El *clearance* plasmático en individuos jóvenes promedia los 356 ml/min., y decrece con la edad.

Debido a este perfil farmacocinético, alfentanilo no se almacena en los tejidos. Durante cirugía promedio o prolongada, la analgesia puede ser mantenida por medio de inyecciones repetidas o utilizando una infusión continua seguida a un bolo inicial. Una vez que el estado de equilibrio ha sido alcanzado después de la infusión, la vida media de eliminación permanece inalterada.

Cuando se discontinúa la administración, el paciente despierta rápidamente sin efectos narcóticos residuales.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Solo se observaron efectos preclínicos a exposiciones consideradas suficientemente superior a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

INDICACIONES

RAPIFEN® está indicado para ser usado como:

- un agente de inducción anestésica
- un analgésico narcótico en anestesia general o regional, tanto para procedimientos cortos (inyección en bolo) como procedimientos largos (inyección en bolo, suplementado por dosis subsecuentes o por infusión).

Debido a su acción rápida y de corta duración **RAPIFEN®** está particularmente indicado como un analgésico narcótico para procedimientos cortos y cirugía ambulatoria, pero también como un agente complementario para procedimientos de mediana y larga duración ya que períodos de estimulación dolorosa intensa pueden ser fácilmente manejados por pequeños incrementos de **RAPIFEN®** o por adaptación de su velocidad de infusión.

CONTRAINDICACIONES

Intolerancia conocida a cualquiera de los componentes o a otros morfínomiméticos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como con todos los opioides potentes:

La depresión respiratoria está relacionada con la dosis y puede revertirse con un antagonista narcótico específico (naloxona), pero pueden ser necesarias dosis adicionales de este último, debido a que la depresión respiratoria puede durar más que el tiempo de acción del antagonista opiáceo. La analgesia profunda se acompaña con una marcada depresión respiratoria y pérdida de la conciencia, la cual puede persistir o volver a presentarse durante el período post-operatorio. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo vigilancia adecuada. Debe estar fácilmente disponible un equipo de resucitación y un antagonista narcótico.

La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO₂, afectando la respiración post-operatoria.

Puede presentarse inducción de rigidez muscular, la cual eventualmente compromete la musculatura torácica, pero puede evitarse con las siguientes medidas: inyección IV lenta (generalmente es suficiente para dosis bajas) premedicación con benzodiazepinas y uso de relajantes musculares.

Pueden presentarse movimientos (mio) clónicos no-epilépticos.

Si el paciente ha recibido una cantidad insuficiente de agentes anticolinérgicos puede presentarse bradicardia o posiblemente asistolía, o cuando alfentanilo se combina con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia puede ser tratada con atropina.

Los opiáceos pueden inducir hipotensión especialmente en pacientes con hipovolemia. Deberán tomarse medidas adecuadas para mantener la presión arterial estable.

Debe evitarse el uso de inyecciones rápidas de bolos de opioides en pacientes con compromiso intracerebral; en estos pacientes una disminución transitoria de la presión arterial media ha sido ocasionalmente acompañada de una reducción de corta duración de la presión de perfusión cerebral.

Pacientes bajo terapia opiácea crónica o con historia de abuso de los opiáceos, pueden requerir dosis más altas.

Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada o debilitados. Los opioides deben ser titulados con precaución en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar; reserva respiratoria disminuida, alcoholismo, daño de la función hepática o renal. Estos pacientes requieren también una monitorización post-operatoria prolongada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Drogas como barbitúricos, benzodiazepinas, neurolepticos, gases halógenos y otros depresores no selectivos del SNC (por ejemplo: alcohol) pueden potenciar la depresión respiratoria de los narcóticos. Cuando los pacientes han recibido tales drogas, la dosis de **RAPIFEN**[®] requerida será menor que la usual. Asimismo, después de la administración de **RAPIFEN**[®] la dosis de otros depresores del SNC deberá ser reducida.

Alfentanilo se metaboliza principalmente a través de la enzima citocromo P450 3A4 humano. Los datos de farmacocinética en humanos indican que el metabolismo de alfentanil puede inhibirse mediante fluconazol, eritromicina, diltiazem y cimetidina (conocidos inhibidores de la enzima citocromo P450 3A4). Los datos obtenidos in vitro sugieren que otros potentes inhibidores de la enzima citocromo P450 3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir) también podrían inhibir el metabolismo de alfentanilo. Esto podría incrementar el riesgo de depresión respiratoria prolongada. El uso concomitante de dichas drogas requiere especial observación y cuidado del paciente; particularmente, podría ser necesario reducir la dosis de **RAPIFEN®**

Habitualmente, se recomienda discontinuar los inhibidores de la MAO dos semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Aún cuando no se han observado efectos teratogénicos o embriotóxicos agudos en experimentos en animales, existen datos insuficientes como para evaluar probables efectos dañinos en el hombre.

Por lo tanto, es necesario considerar los riesgos y las ventajas potenciales antes de administrar esta droga a mujeres embarazadas.

La administración (IM o IV) durante el parto (incluyendo cesárea) no se recomienda debido a que **RAPIFEN®** atraviesa la placenta y porque el centro respiratorio fetales más sensitivo a los opiáceos. Si **RAPIFEN®** es administrado a pesar de eso, un antídoto debe estar disponible para el neonato o recién nacido.

Lactancia:

RAPIFEN® puede pasar a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda amamantar durante las 24 horas siguientes a la administración de **RAPIFEN®**

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

La conducción de automóviles y la operación de maquinarias puede ser totalmente reasumida cuando ha transcurrido suficiente tiempo después de la administración de **RAPIFEN®**

Las reacciones individuales varían importantemente. En promedio el paciente debe esperar 3 a 6 horas después de dosis de 1 a 3 ml y 12 a 24 horas después de dosis mayores e infusiones.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la edad, peso corporal, estado físico, condiciones patológicas subyacentes, uso de otras drogas, tipo de anestesia usada y tipo de procedimiento quirúrgico.

La dosis inicial de **RAPIFEN®** debe ser reducida apropiadamente en los pacientes ancianos y debilitados. En niños debe incrementarse. Los efectos de la dosis inicial deben ser considerados en la determinación de las dosis suplementarias.

Para evitar la aparición de bradicardia, se recomienda administrar una dosis intravenosa baja de un agente anticolinérgico justo antes de la inducción.

1.- Para uso como un agente inductor

Una dosis IV en bolo > de 120 ug/kg (17 ml/70 kg) de **RAPIFEN®** inducirá hipnosis y analgesia manteniendo una buena estabilidad cardiovascular en pacientes con relajación muscular adecuada.

2.- Para procedimientos cortos y uso en pacientes ambulatorios

RAPIFEN® en pequeñas dosis es más útil para procedimientos quirúrgicos cortos, pero dolorosos y para pacientes ambulatorios siempre que exista equipo de monitorización adecuado en la sala de operaciones.

Una dosis intravenosa en bolo de 7 a 15 ug/kg (1 a 2 ml/70 kg) será suficiente para procedimientos que duren menos de 10 minutos. Si el procedimiento se extiende por más de 10 minutos, incrementos posteriores de 7 a 15 ug/kg (1 a 2 ml/70 kg) deben ser administrados cada 10 a 15 minutos o de acuerdo al requerimiento.

La respiración espontánea puede mantenerse en la mayoría de los casos en que una dosis de 7 ug/kg (1 ml/ 70 kg) o menos, se inyecta lentamente; los incrementos sugeridos con esta técnica son de 3,5 ug/kg (0,5 ml/70 kg).

Es preferible, sin embargo, no administrar Droperidol o benzodiazepinas a pacientes ambulatorios ya que estas drogas pueden prolongar el período de recuperación. En pacientes ambulatorios la técnica preferida consiste en el uso de un anticolinérgico, un hipnótico de corta acción para inducción, **RAPIFEN®** y N₂O/O₂.

Cuando ocurren náuseas postoperatorias, son de duración relativamente breve y fácilmente controladas por las medidas convencionales.

3.-Procedimiento de mediana duración

La dosis inicial en bolo intravenoso deberá adaptarse a la duración estimada del procedimiento quirúrgico de acuerdo a la siguiente tabla:

Duración del procedimiento (min)	RAPIFEN® dosis IV en bolo	
	ug/kg	ml/70 kg
10 - 30	20 - 40	3 - 6
30 - 60	40 - 80	6 - 12
> 60	80 - 150	12 - 20

Cuando la cirugía es más prolongada o más agresiva, la analgesia debe ser mantenida con:

– ya sea por incrementos de 15 ug/kg (2 ml/70 kg) de **RAPIFEN®** cuando son requeridos. Para evitar la depresión respiratoria post-operatoria no debe administrarse **RAPIFEN®** durante los últimos 10 minutos de la cirugía,

– ó **RAPIFEN®** en infusión continua a una velocidad de 1 ug/kg/min. (0,14 ml/70 kg/min) hasta 5 ó 10 minutos antes del término de la cirugía.

Períodos de estímulos muy dolorosos pueden ser fácilmente controlados por pequeños incrementos de la dosis de **RAPIFEN**[®] o por un aumento temporal en la velocidad de la infusión.

Cuando **RAPIFEN**[®] se usa sin N₂O/O₂ u otro anestésico inhalatorio, una dosis de mantenimiento mayor de **RAPIFEN**[®] es requerida.

4.-Para procedimientos prolongados

RAPIFEN[®] puede utilizarse como un componente analgésico para anestesia en procedimientos quirúrgicos de duración prolongada, especialmente cuando se requiere extubación rápida. La analgesia óptima y la condición autonómica estable son mantenidas a través de una adaptación de la dosis inicial y variación de la velocidad de infusión de acuerdo a los estímulos quirúrgicos y las reacciones del paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Datos del Ensayo Clínico

En un estudio randomizado, a doble ciego, con control de activo, se comparó alfentanil con un comparador activo (un anestésico opioide intravenoso) al emplearlo en combinación con etomidato, (es decir, cada ml contenía 0,125 mg de alfentanil y 2,08 mg de etomidato o un comparador activo y 2,08 mg de etomidato) para intervenciones quirúrgicas breves en 50 pacientes adultos. Los eventos adversos que se informaron entre los pacientes involucrados en el ensayo clínico controlado se muestran en la Tabla 1. Se incluyen todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad, que ocurrieron con una incidencia de $\geq 1\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento. El guión (-) representa una incidencia de menos del 1%.

Tabla 1. Eventos Adversos, Independientemente de la Causalidad, Informados en $\geq 1\%$ de los Sujetos en Cualquiera de los Grupos de Tratamiento en Ensayos Clínicos Controlados, a doble ciego, de Alfentanil

Sistema Orgánico- Clase Evento Adverso	Alfentanil (0,125mg/ml) y Etomidato (2,08 mg/ml) (n=25)%	[Un comparador activo y Etomidato (2,08 mg/ml) (n=25)%
Trastornos psiquiátricos		
Agitación	4	-
Trastornos del Sistema Nervioso		
Disquinesia	4	16
Mareos	4	-
Dolor de Cabeza	-	4
Somnolencia	28	52
Trastornos cardíacos		
Bradicardia	8	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Hipo	4	-
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	28	24
Vómitos	44	32
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	32	28
Escalofríos	8	4

Datos Posteriores a la Comercialización

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel mundial con Alfentanil que cumplieran con los criterios básicos. Las reacciones adversas de la droga se clasifican por frecuencia, empleando la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1,000$ y $< 1/100$
Poco frecuente	$\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$
Muy poco frecuente	$< 1/10,000$, incluso informes aislados

Las frecuencias que se proporcionan a continuación reflejan los porcentajes informados de las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos, y no representan cálculos más precisos que los que se puedan obtener en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 2. **Informes posterior a la comercialización de las reacciones adversas de la droga**

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>poco frecuentes</i>	Condiciones alérgicas (incluso reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad, y urticaria)
Trastornos psiquiátricos	
<i>poco frecuentes</i>	Desorientación
Trastornos del sistema nervioso	
<i>frecuentes</i>	Pérdida de conciencia (Período post-quirúrgico), Convulsiones,
<i>Poco frecuentes</i>	Mioclonos, dolor de cabeza
Trastornos oculares	
<i>poco frecuentes</i>	Miosis, trastorno visual
Trastornos cardíacos	
<i>-frecuentes</i>	Bradicardia, Taquicardia
<i>Poco frecuentes</i>	Paro cardíaco, Arritmia NOS
Trastornos Vasculares	
<i>frecuentes</i>	Hipotensión, Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>frecuentes</i>	Apnea, Depresión respiratoria (incluso resultado fatal),
<i>Poco frecuentes</i>	Paro respiratorio, Broncoespasmos, Laringoespasmos, Tos
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
<i>poco frecuentes</i>	Prurito
Trastornos del tejido conectivo y músculoesqueléticos	
<i>frecuentes</i>	Rigidez muscular
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	
<i>poco frecuentes</i>	Pirexia, Hiperhidrosis

SOBREDOSIS

Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis de **RAPIFEN[®]** son una extensión de sus acciones farmacológicas. Dependiendo de la sensibilidad individual el cuadro clínico estará determinado primariamente por la depresión respiratoria variando de bradipnea a apnea.

Tratamiento

En presencia de hipoventilación o apnea debe administrarse oxígeno, controlarse y/o asistirse la ventilación según sea indicado.

Para el control de la depresión respiratoria se deberá usar, según corresponda, un antagonista narcótico específico como naloxona. Todo lo mencionado no invalida la utilización de medidas de emergencia más inmediatas. La depresión respiratoria puede durar más que el efecto del antagonista; por lo tanto, pueden requerirse dosis adicionales del último.

Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, podrá requerirse la administración intravenosa de un agente bloqueante neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente deberá ser cuidadosamente controlado; se deberán mantener la temperatura corporal y un adecuado aporte de líquidos. Si la hipotensión es severa o persiste, se deberá considerar la posibilidad de hipovolemia, y si está presente, deberá ser controlada mediante la apropiada administración parenteral de líquidos.

INCOMPATIBILIDADES

La solución inyectable no debe mezclarse con otros productos.

Si se desea, **RAPIFEN®** puede mezclarse con soluciones intravenosas de cloruro de sodio o glucosa. Tales diluciones son compatibles con los sets para infusión de material plástico, pero deben ser usados dentro de las 24 horas de preparación.

PRESENTACION

Estuche conteniendo 5 ampollas de 2 ml (0,5 mg/ml).

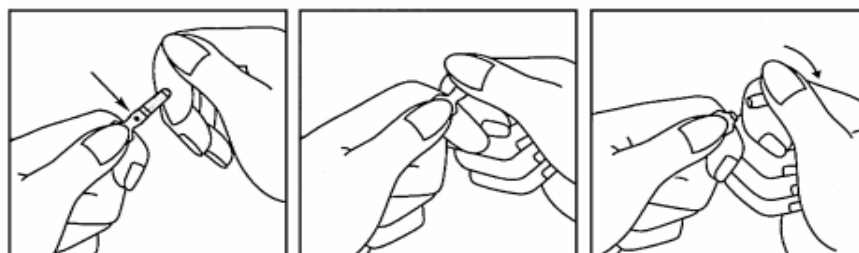
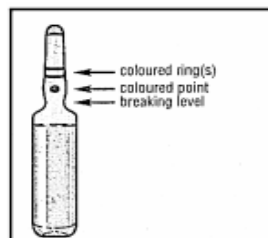
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente (15 - 30° C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

Instrucciones para su Uso/Manejo

1. Mantener la ampolla entre el dedo pulgar e índice, dejando libre el extremo superior de la ampolla.
2. Con la otra mano sostener el extremo superior de la ampolla colocando el dedo índice contra el cuello de la ampolla, y el pulgar sobre el punto de color, paralelo al/ a los anillo(s) de identificación de color.
3. Manteniendo el pulgar sobre el punto, romper firmemente el extremo superior de la ampolla mientras sostiene firmemente la otra parte de la ampolla en la mano.



Fecha de aprobación ISP: 9 de Enero de 2007