

Rapifen

Alfentanil

NOM DU MÉDICAMENT

RAPIFEN

Dénomination commune

Chlorhydrate d'alfentanil

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RAPIFEN est une solution aqueuse stérile, exempte d'agents conservateurs, isotonique, contenant du chlorhydrate d'alfentanil équivalent à 0,5 mg d'alfentanil par ml. Les autres ingrédients sont le chlorure de sodium et l'eau pour injection. RAPIFEN (alfentanil) est fourni en ampoules de 2 ml et de 10 ml.

FORME PHARMACEUTIQUE

RAPIFEN est un puissant analgésique narcotique d'action très brève pour administration intraveineuse (I.V.).

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

RAPIFEN est indiqué pour l'utilisation:

- comme agent inducteur de l'anesthésie;
 - comme analgésique narcotique, aussi bien dans l'anesthésie générale que comme adjuvant de l'anesthésie régionale, et tant pour les interventions chirurgicales de courte durée (injections bolus) que de longue durée (bolus avec suppléments progressifs ou par perfusion);
- Grâce à son activité rapide et de courte durée, RAPIFEN est particulièrement indiqué comme analgésique narcotique dans les procédures courtes et en chirurgie ambulatoire, mais aussi comme supplément analgésique pour des interventions de durée moyenne ou longue, car les épisodes de stimuli très douloureux peuvent ainsi être aisément surmontés par de petits suppléments de RAPIFEN ou par l'adaptation de sa vitesse de perfusion.

Posologie et mode d'administration

La posologie de RAPIFEN doit être déterminée individuellement en fonction de l'âge, du poids corporel, de la condition physique, de la présence d'une pathologie sous-jacente, de l'utilisation d'autres médicaments et du type de chirurgie et d'anesthésie envisagée.

La dose initiale de RAPIFEN doit être réduite chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Chez les enfants, elle doit être augmentée. On tiendra compte de l'effet de la dose initiale pour déterminer les doses supplémentaires.

Afin d'éviter la bradycardie, il est recommandé d'administrer une faible dose intraveineuse d'un agent anticholinergique juste avant l'induction. Le dropréridol peut être administré pour prévenir les nausées et les vomissements.

1. Utilisation comme agent d'induction

Un bolus intraveineux de $\geq 120 \mu\text{g/kg}$ (17 ml/70 kg) de RAPIFEN induira l'hypnose et l'analgésie tout en maintenant une bonne stabilité cardiovasculaire chez le patient dont les muscles sont convenablement relâchés.

2. Pour les interventions de courte durée et chez les patients ambulatoires

Des doses faibles de RAPIFEN sont surtout utiles pour les interventions chirurgicales mineures, de courte durée mais douloureuses, ainsi que chez les patients ambulatoires, à condition qu'un bon équipement de monitoring soit disponible.

Un bolus intraveineux de 7 à 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 à 2 ml/70 kg) suffit pour les interventions qui durent moins de 10 minutes. Si l'intervention dure plus de 10 minutes, des suppléments de 7 à 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 à 2 ml/70 kg) doivent être administrés toutes les 10 à 15 minutes ou selon les besoins.

Dans la plupart des cas, la respiration spontanée peut être maintenue avec une dose de 7 $\mu\text{g/kg}$ (1 ml/70 kg) ou moins, injectée lentement; les suppléments proposés pour cette technique sont de 3,5 $\mu\text{g/kg}$ (0,5 ml/70 kg).

Il est préférable de ne pas administrer du dropréridol ou des benzodiazépines aux patients ambulatoires, ces produits pouvant prolonger la période de réveil. Chez les patients ambulatoires, une technique préférentielle consiste à administrer successivement un agent anticholinergique, un hypnotique d'induction à courte durée d'action, RAPIFEN et du $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$.

Les nausées postopératoires éventuelles durent relativement peu de temps et sont faciles à maîtriser par les mesures classiques.

3. Pour les interventions de durée moyenne

La dose du bolus intraveineux initial doit être adaptée comme suit à la durée présumée de l'intervention chirurgicale:

Durée de l'intervention (min.)	RAPIFEN I.V. dose en bolus	
	$\mu\text{g/kg}$	ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

Lorsque l'opération est plus longue ou plus agressive, l'analgésie peut être maintenue:

- soit par des suppléments de 15 $\mu\text{g/kg}$ (2 ml/70 kg) de RAPIFEN selon les besoins (afin d'éviter une dépression respiratoire postopératoire, il ne faut pas administrer de RAPIFEN durant les 10 dernières minutes de l'intervention);
- soit par une perfusion de RAPIFEN à la vitesse de 1 $\mu\text{g/kg/min}$ (0,14 ml/70 kg/min) jusque 5 à 10 minutes avant la fin de l'intervention.

Des épisodes de stimuli très douloureux peuvent être aisément surmontés par l'administration de petits suppléments ou par l'augmentation temporaire de la vitesse de perfusion. Lorsque RAPIFEN est utilisé sans $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ ou autre anesthésique par inhalation, une plus forte dose d'entretien de RAPIFEN est nécessaire.

4. Pour les interventions de longue durée

RAPIFEN peut être utilisé comme composant analgésique de l'anesthésie au cours d'interventions chirurgicales de longue durée, surtout lorsqu'un débouage rapide est indiqué. On obtient une analgésie optimale et un bon équilibre neuro-végétatif en administrant une dose intraveineuse initiale adaptée individuellement, et en ajustant la vitesse de perfusion en fonction de l'intensité des stimuli chirurgicaux et des réactions du patient.

Contre-indications

Intolérance connue au médicament ou à d'autres morphinomimétiques.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, l'administration intraveineuse d'un inhibiteur neuromusculaire peut s'avérer nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse; la chaleur corporelle doit être préservée et une absorption appropriée de liquides doit être maintenue. Si l'hypotension est grave ou persistante, la possibilité d'hypovolémie doit être envisagée et, le cas échéant, compensée par l'administration parentérale de liquide.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Pharmacodynamie

L'alfentanil (Code ATC N01AH02) est un analgésique narcotique puissant, d'action rapide et brève, chimiquement apparenté au fentanyl. Après une administration intraveineuse d'alfentanil, l'activité se déclenche presque instantanément, quatre fois plus rapidement que celle d'une dose équianalgésique de fentanyl. Le pic de l'effet analgésique et dresseur de la respiration est atteint en 1-2 minutes (30 minutes avec la morphine).

La durée d'action de l'alfentanil est trois fois plus brève que celle d'une dose équianalgésique de fentanyl et est nettement dépendante de la dose. Pour une analgésie qui doit durer plus de 60 minutes, la perfusion est préférable. Les effets dresseurs de l'alfentanil sur la fréquence respiratoire et sur la ventilation alvéolaire sont également plus courts que ceux du fentanyl; dans la plupart des cas, la durée de l'effet analgésique dépasse celle de la dépression respiratoire. La durée et le degré de la dépression respiratoire tendent également à dépendre de la dose.

Administré à des doses élevées ($>120 \mu\text{g/kg}$), l'alfentanil induit le sommeil et peut être utilisé pour l'induction de l'anesthésie. L'induction est aisée, indolore et dénuée de réaction de stress cardiovasculaire ou hormonal à l'intubation.

L'alfentanil a une marge de sécurité très large. Chez les rats, le ratio $\text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$ pour le plus bas niveau d'analgésie est de 1080 pour l'alfentanil, contre 4,6; 69,5 et 277 respectivement pour la péthidine, la morphine et le fentanyl.

Comme d'autres analgésiques narcotiques, l'alfentanil peut, selon la dose et la vitesse d'administration, causer une rigidité musculaire ainsi que de l'euphorie, un myosis et une bradycardie.

A des doses allant jusqu'à 200 $\mu\text{g/kg}$, l'alfentanil n'a produit aucune augmentation significative des taux d'histamine ni aucun signe clinique de libération d'histamine.

La récupération après l'administration d'alfentanil est rapide et aisée, et l'incidence de nausées et de vomissements postopératoires est faible.

Tous les effets de l'alfentanil sont immédiatement et complètement neutralisés par un antagoniste narcotique spécifique tel que la naloxone.

Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique

L'alfentanil est rapidement éliminé après administration intraveineuse. Des demi-vies de distribution séquentielles de 0,4-2,2 min. et de 8-32 min. et des demi-vies d'élimination terminales de 83-223 min. ont été rapportées. Le faible degré d'ionisation (11% à un pH = 7,4) contribue à une distribution tissulaire rapide mais limitée. Les volumes de distribution rapportés sont de 1,27-4,81 L (volume de distribution du compartiment central) et de 12,1-98,2 L (volume de distribution à l'état d'équilibre). La liaison aux protéines plasmatiques de l'alfentanil est d'environ 92%.

L'alfentanil est principalement métabolisé dans le foie. 1% seulement de l'alfentanil inchangé se retrouve dans l'urine. Les métabolites sont inactifs et 70-80% d'entre eux sont éliminés par l'urine. La clairance plasmatique chez les sujets jeunes équivaut en moyenne à 356 ml/min, et diminue avec l'âge.

En raison de ce profil pharmacocinétique, l'alfentanil ne s'accumule pas dans les tissus. Lors d'une intervention chirurgicale de durée moyenne à longue, l'analgésie peut être maintenue par des injections répétées d'alfentanil, ou par une perfusion continue après l'administration d'une dose en bolus. Dès l'obtention du "steady-state" après la perfusion, la demi-vie d'élimination reste inchangée.

Lorsque l'administration est arrêtée, le patient se réveille rapidement, sans effets narcotiques résiduels.

Données précliniques de sécurité

Les effets précliniques observés ne se sont produits qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui signifie que leur signficativité pour l'usage clinique est faible.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Les ingrédients inactifs de la solution injectable sont le chlorure de sodium et l'eau pour injection.

Incompatibilités

La solution injectable ne peut pas être mélangée avec d'autres produits.

Si nécessaire, RAPIFEN peut être mélangé à des perfusions intraveineuses de chlorure de sodium ou de glucose. Ces dilutions sont compatibles avec les sets de perfusion en plastique. Elles doivent être utilisées dans les 24 heures suivant la préparation.

Précautions spéciales de conservation

Conservé entre 15 et 30°C.

Garder hors de portée des enfants.

Nature et contenance de l'emballage

RAPIFEN est présenté en ampoules de 2 ml et 10 ml.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

- Maintenez l'ampoule entre le pouce et l'index, en laissant libre la tête de l'ampoule.
- De l'autre main, prenez la tête de l'ampoule en plaçant l'index contre le col de l'ampoule, et le pouce sur le point coloré, en parallèle à l'anneau (aux anneaux) d'identification coloré(s).
- En gardant le pouce sur le point coloré, brisez d'un coup sec la tête de l'ampoule tout en tenant fermement le corps de l'ampoule dans la main.



La dépression respiratoire due à la dose et peut être aggravée par des antagonistes narcotiques spécifiques (naloxone), mais des doses additionnelles de ces antagonistes peuvent s'avérer nécessaires, car il est possible que la dépression respiratoire se prolonge au-delà de la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Une analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée et d'une perte de conscience, pouvant persister ou réapparaître dans la phase postopératoire. Par conséquent, les patients doivent rester sous surveillance adéquate. Un équipement de réanimation et des antagonistes des opiacés doivent être disponibles. Une hyperventilation en cours d'anesthésie peut altérer les réactions du patient au CO₂, affectant ainsi la respiration en phase postopératoire.

Une induction de rigidité musculaire, pouvant également concerner les muscles thoraciques, est susceptible de se produire mais peut être évitée par les mesures suivantes: injection I.V. lente (habituellement suffisante pour des doses peu élevées), prémédication par des benzodiazépines et utilisation de relaxants musculaires.

Des mouvements (myocloniques non épileptiques peuvent apparaître. Une bradycardie et éventuellement une asystolie peuvent se produire si le patient a reçu une quantité insuffisante d'agents anticholinergiques, ou lorsque RAPIFEN est associé à des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'atropine.

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, surtout chez des patients hypovolémiques.

Des mesures appropriées pour maintenir une tension artérielle stable doivent être prises.

L'utilisation de rapides injections en bolus d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracrânéale est compromise; chez de tels patients, la diminution passagère de la tension artérielle moyenne a été occasionnellement associée à une réduction de courte durée de la pression d'irrigation cérébrale.

Les patients traités chroniquement par des opioïdes ou ayant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.

Il est recommandé de réduire la posologie chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis. Les opioïdes doivent faire l'objet d'un ajustement prudent de la dose chez les patients atteints d'une des affections suivantes: hypothyroïdie non maîtrisée, maladie pulmonaire, réserve respiratoire diminuée, alcoolisme, fonction hépatique ou rénale altérée. Ces patients exigent également un monitoring postopératoire prolongé.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des médicaments tels que barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques, gaz halogénés et autres déresseurs non sélectifs du SNC (p.ex. l'alcool) peuvent potentialiser la dépression respiratoire due aux analgésiques narcotiques.

Lorsque des patients ont reçu de tels médicaments, la dose de RAPIFEN requise sera inférieure à la normale. De même, après l'administration de RAPIFEN, la dose d'autres déresseurs du SNC doit être réduite.

L'alfentanil est métabolisé principalement par l'enzyme cytochrome humain P450 3A4. Les données disponibles de pharmacocinétique humaine indiquent que le métabolisme de l'alfentanil peut être inhibé par le fluconazole, l'érythromycine, le diltiazem et la cimétidine (inhibiteurs connus de l'enzyme cytochrome P450 3A4). Les données *in vitro* indiquent que d'autres inhibiteurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (p.ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) peuvent également inhiber le métabolisme de l'alfentanil. Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. Les patients qui prennent ces médicaments simultanément doivent faire l'objet d'un contrôle et de soins spéciaux; en particulier, il peut être nécessaire de réduire la dose de RAPIFEN.

Il est généralement recommandé d'arrêter la prise d'inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant toute procédure chirurgicale ou anesthésique.

Grossesse et lactation

Bien qu'aucun effet tératogène ou embryotoxique aigu n'ait été observé chez l'animal de laboratoire, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer les effets nocifs éventuels chez l'être humain. (Voir la rubrique "Données précliniques de sécurité"). Par conséquent, il convient de mettre en balance les risques possibles et les avantages potentiels avant d'administrer ce médicament à la femme enceinte.

L'administration durant l'accouchement (y compris en cas de césarienne) n'est pas recommandée, étant donné que RAPIFEN traverse le placenta et que le centre respiratoire du fœtus est particulièrement sensible aux opiacés. Si RAPIFEN est administré malgré tout, un antidote destiné à l'enfant doit toujours être à portée de la main.

Lactation

RAPIFEN peut aboutir dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé durant les 24 heures qui suivent l'administration de RAPIFEN.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et de manipuler des machines

La reprise de la conduite automobile et de la manipulation de machines ne peut avoir lieu qu'au terme d'un délai suffisant après l'administration de RAPIFEN.

Les réactions individuelles sont variées. Le patient devrait, en moyenne, attendre 3 à 6 heures après avoir reçu des doses de 1 à 3 mg, et 12 à 24 heures après des doses plus élevées et après une perfusion.

Effets indésirables

Données d'essai clinique

Dans une étude randomisée en double aveugle avec sujets témoins actifs, l'alfentanil a été comparé à un comparateur actif (un anesthésique opioïde intraveineux) lors d'une utilisation en association avec l'étomidate (autrement dit, chaque ml contenait soit 0,125 mg d'alfentanil et 2,08 mg d'étomidate, soit un comparateur actif et 2,08 mg d'étomidate) pour des opérations chirurgicales de courte durée chez 50 patients adultes. Les événements indésirables signalés parmi les patients inclus dans l'essai clinique contrôlé sont indiqués dans le Tableau 1. Le tableau inclut tous les événements indésirables, quelle que soit la causalité, qui se sont produits à une incidence de $\geq 1\%$ dans l'un ou l'autre groupe de traitement. Un tiret (-) représente une incidence de moins de 1%.



DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Octobre 2005

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RAPIFEN

Nonproprietary Names

Alfentanil Hydrochloride

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

RAPIFEN is a sterile preservative-free, isotonic, aqueous solution containing alfentanil hydrochloride equivalent to 0.5 mg alfentanil per ml. The other ingredients are sodium chloride and water for injection. RAPIFEN (alfentanil) is supplied in 2 ml and 10 ml ampoules.

PHARMACEUTICAL FORM

RAPIFEN is a very short-acting potent narcotic analgesic for intravenous (I.V.) use.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic Indications

RAPIFEN is indicated for use as:

- an anaesthetic induction agent.
 - a narcotic analgesic in general as well as adjuvant to regional anaesthesia and for both short (bolus injections) and long (bolus, supplemented by increments or by infusion) surgical procedures.
- Because of its rapid and short-lasting action, RAPIFEN is particularly suited as a narcotic analgesic for short procedures and outpatient surgery, but also as an analgesic supplement for procedures of medium and long duration, since periods of very painful stimuli can easily be overcome by small increments of RAPIFEN or by adapting its infusion rate.

Posology and Method of Administration

The dosage of RAPIFEN should be individualized according to age, body weight, physical status, underlying pathological condition, use of other drugs and type of surgery and anaesthesia.

The initial dose should be reduced in the elderly and in debilitated patients. In children it should be increased. The effect of the initial dose should be taken into account in determining supplemental doses. To avoid bradycardia, it is recommended to administer a small intravenous dose of an anti-cholinergic agent just before induction. Droperidol may be given to prevent nausea and vomiting.

1. For use as an induction agent

An intravenous bolus dose of $\geq 120 \mu\text{g/kg}$ (17 ml/70 kg) RAPIFEN will induce hypnosis and analgesia while maintaining good cardiovascular stability in patients with adequate muscle relaxation.

2. For short procedures and use in outpatients

Small doses of RAPIFEN are most useful for minor, short but painful surgical procedures and for outpatients, provided good monitoring equipment is available.

An intravenous bolus dose of 7 to 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 to 2 ml/70 kg) will suffice for procedures lasting less than 10 minutes. Should the duration of the procedure exceed 10 minutes, further increments of 7 to 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 to 2 ml/70 kg) should be given every 10 to 15 minutes or as required.

Spontaneous respiration may be maintained in most instances with a dose of 7 $\mu\text{g/kg}$ (1 ml/70 kg) or less, slowly injected; suggested increments with this technique are 3.5 $\mu\text{g/kg}$ (0.5 ml/70 kg).

It is preferable not to administer droperidol or benzodiazepines to outpatients as these drugs may lengthen the recovery period. In outpatients, a preferred technique consists of an anticholinergic agent, a short-acting induction hypnotic, RAPIFEN and N₂O/O₂. When postoperative nausea occurs, it is of relatively short duration and easily controlled by conventional means.

3. For procedures of medium duration

The dose of initial intravenous bolus should be adapted to the expected duration of the surgical procedure as follows:

Duration of the procedure (min.)	RAPIFEN I.V. bolus dose	
	$\mu\text{g/kg}$	ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

When surgery is more prolonged or more aggressive, analgesia can be maintained by:

- either increments of 15 $\mu\text{g/kg}$ (2 ml/70 kg) RAPIFEN when required (to avoid postoperative respiratory depression, no RAPIFEN should be administered during the last 10 minutes of surgery);
 - or a RAPIFEN infusion at a rate of 1 $\mu\text{g/kg/min}$ (0.14 ml/70 kg/min) until 5 to 10 minutes before the completion of surgery.
- Periods of very painful stimuli can easily be overcome by small dose increments or by temporarily increasing the infusion rate. When RAPIFEN is used without N₂O/O₂ or another inhalation anaesthetic, a higher maintenance dose of RAPIFEN is required.

4. For long procedures

RAPIFEN may be used as the analgesic component of anaesthesia for long lasting surgical procedures especially when rapid extubation is indicated. Optimum analgesia and stable autonomic condition are maintained through an individually adapted initial intravenous dose and by adjusting the infusion rate to the severity of the surgical stimuli and the reactions of the patients.

Contraindications

Known intolerance to the drug or to other morphinomimetics.

te, signalés par $\geq 1\%$ des sujets dans l'un ou l'autre groupe de traitement dans des essais contrôlés en double aveugle sur l'alfentanil

Classe de système organique Événement indésirables	Alfentanil (0,125 mg/ml) et étomidate (2,08 mg/ml) (n=25)%	Un comparateur actif et l'étomidate (2,08 mg/ml) (n=25)%
Troubles psychiatriques		
Agitation	4	-
Troubles du système nerveux		
Dyskinésie	4	16
Étourdissement	4	-
Céphalée	-	4
Somnolence	28	52
Troubles cardiaques		
Bradycardie	8	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Hoquet	4	-
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	28	24
Vomissements	44	32
Troubles généraux et liés au site d'administration		
Douleur au site d'injection	32	28
Frissons	8	4

Données issues de la période postmarketing

Le tableau 2 représente les réactions médicamenteuses indésirables répondant aux critères de seuil, signalées spontanément durant l'expérience postmarketing mondiale acquise avec l'alfentanil. Les réactions médicamenteuses indésirables sont classées par fréquence, sur la base de la convention suivante :

Très courants	$\geq 1/10$
Courants	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu courants	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$
Rares	$\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Très rares	$< 1/10000$, y compris les rapports isolés

Les fréquences indiquées ci-dessous reflètent les taux de rapport pour les réactions médicamenteuses indésirables signalées spontanément, et ne représentent pas des estimations plus précises qui pourraient être obtenues dans des études cliniques ou épidémiologiques.

Tableau 2. Rapports postmarketing de réactions médicamenteuses indésirables

Troubles du système immunitaire

Très rare Etats allergiques (y compris réactions anaphylactoides, réactions d'hypersensibilité et urticaire)

Troubles psychiatriques

Très rare Désorientation

Troubles du système nerveux

Très rare Perte de conscience (période postopératoire), convulsion, myoclonie, céphalée

Troubles oculaires

Très rare Myosis, troubles visuels

Troubles cardiaques

Très rare Arrêt cardiaque, arythmie non spécifiée, bradycardie, tachycardie

Troubles vasculaires

Très rare Hypotension, Hypertension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rare Arrêt respiratoire, apnée, dépression respiratoire (y compris avec une issue fatale), bronchospasme, laryngospasme, Toux

Troubles gastro-intestinaux

Très rare Nausées, vomissements

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané

Très rare Prurit

Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif

Très rare Rigidité musculaire

Troubles généraux et liés au site d'administration

Très rare Pyrexie, Hyperhidrose

Surdosage

Symptômes

Les manifestations d'un surdosage par RAPIFEN sont une extension de l'activité pharmacologique du médicament. Selon la sensibilité individuelle du patient, le tableau clinique sera principalement déterminé par le degré de dépression respiratoire allant de la bradypnée à l'apnée.

Traitement

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, on administrera de l'oxygène et la respiration sera assistée ou surveillée selon les nécessités. Un antagoniste spécifique des opiacés comme la naloxone doit être utilisé comme indiqué pour juguler la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas l'application de contre-mesures plus immédiates. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste; des doses additionnelles de ce dernier peuvent par conséquent être requises.

As with all potent opioids:

Respiratory depression is dose related and can be reversed by specific narcotic antagonists (naloxone), but additional doses of the latter may be necessary because the respiratory depression may last longer than the duration of action of the opioid antagonist. Profound analgesia is accompanied by marked respiratory depression and loss of consciousness, which can persist or recur in the postoperative period. Therefore, patients should remain under appropriate surveillance. Resuscitation equipment and narcotic antagonists should be readily available. Hyperventilation during anaesthesia may alter the patient's responses to CO₂, thus affecting respiration postoperatively.

Induction of muscle rigidity, which may also involve the thoracic muscles can occur, but can be avoided by the following measures: slow I.V. injection (ordinarily sufficient for lower doses), premedication with benzodiazepines and the use of muscle relaxants.

Non-epileptic (myoclonic) movements can occur. Bradycardia and possibly asystole can occur if the patient has received an insufficient amount of anticholinergic agents, or when RAPIFEN is combined with non-vagolytic muscle relaxants. Bradycardia can be treated with atropine.

Opioids may induce hypotension, especially in hypovolaemic patients. Appropriate measures to maintain a stable arterial pressure should be taken.

The use of rapid bolus injections of opioids should be avoided in patients with compromised intracerebral compliance; in such patients the transient decrease in the mean arterial pressure has occasionally been accompanied by a short-lasting reduction of the cerebral perfusion pressure.

Patients on chronic opioid therapy or with a history of opioid abuse may require higher doses.

It is recommended to reduce the dosage in the elderly and in debilitated patients. Opioids should be titrated with caution in patients with any of the following conditions: uncontrolled hypothyroidism; pulmonary disease; decreased respiratory reserve; alcoholism; impaired hepatic or renal function. Such patients also require prolonged post-operative monitoring.

Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

Drugs such as barbiturates, benzodiazepines, neuroleptics, halogenated gases and other, non-selective CNS depressants (e.g. alcohol) may potentiate the respiratory depression of narcotics.

When patients have received such drugs, the dose of RAPIFEN required will be less than usual. Likewise, following the administration of RAPIFEN, the dose of other CNS-depressant drugs should be reduced.

Alfentanil is metabolized mainly via the human cytochrome P450 3A4 enzyme. Available human pharmacokinetic data indicate that the metabolism of alfentanil may be inhibited by fluconazole, erythromycin, diltiazem and cimetidine (known cytochrome P450 3A4 enzyme inhibitors). *In-vitro* data suggest that other potent cytochrome P450 3A4 enzyme inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) may also inhibit the metabolism of alfentanil. This could increase the risk of prolonged or delayed respiratory depression. The concomitant use of such drugs requires special patient care and observation; in particular, it may be necessary to lower the dose of RAPIFEN.

It is usually recommended to discontinue MAO-inhibitors 2 weeks prior to any surgical or anaesthetic procedure.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

Although no teratogenic or acute embryotoxic effects have been observed in animal experiments, insufficient data are available to evaluate any harmful effects in man. See Preclinical Safety Data. Consequently, it is necessary to consider possible risks and potential advantages before administering this drug to pregnant patients.

Administration during childbirth (including caesarian section) is not recommended, because RAPIFEN crosses the placenta and because the fetal respiratory centre is particularly sensitive to opiates. If RAPIFEN is administered nevertheless, an antidote for the child should always be at hand.

Lactation

RAPIFEN may enter in the maternal milk. Therefore, nursing is not recommended for 24 hours following the administration of RAPIFEN.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

Car driving and the operation of machines can only be resumed when sufficient time has elapsed after administration of RAPIFEN.

Individual reactions vary. On average, the patient should wait 3 to 6 hours after doses of 1 to 3 ml and 12 to 24 hours after higher doses and infusions.

Undesirable Effects

Clinical Trial Data

In a randomized, double-blind, active-controlled study, alfentanil was compared to an active comparator (an opioid intravenous anaesthetic) when used in combination with etomidate, (i.e., each ml contained alfentanil 0.125mg and etomidate 2.08mg or an active comparator and etomidate 2.08mg) for short surgical operations in 50 adult patients. Adverse events reported among patients involved in the controlled clinical trial are shown in Table 1. Included are all adverse events, regardless of causality, occurring with an incidence of $\geq 1\%$ in either

treatment group. A dash (-) represents an incidence of less than 1%.

Table 1. Adverse Events, Regardless of Causality, Reported by $\geq 1\%$ of Subjects in Either Treatment Group in double blinded Controlled Clinical Trials of Alfentanil

System Organ Class Adverse Event	Alfentanil (0.125mg/ml) and Etomidate (2.08 mg/ml) (n=25)%	An active com- parator and Etomidate (2.08 mg/ml) (n=25)%
Psychiatric disorders		
Agitation	4	
Nervous System disorders		
Dyskinesia	4	16
Dizziness	4	
Headache		4
Somnolence	28	52
Cardiac disorders		
Bradycardia	8	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Hiccups	4	
Gastrointestinal disorders		
Nausea	28	24
Vomiting	44	32
General disorders and administration site condi- tions		
Pain at injection site	32	28
Chills	8	4

Postmarketing Data

Adverse drug reactions from spontaneous reports during the worldwide postmarketing experience with Alfentanil that met threshold criteria are included in Table 2. The adverse drug reactions are ranked by frequency, using the following convention:

Very common	$\geq 1/10$
Common	$\geq 1/100$ and $< 1/10$
Uncommon	$\geq 1/1000$ and $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Very rare	$< 1/10000$, including isolated reports

The frequencies provided below reflect reporting rates for adverse drug reactions from spontaneous reports, and do not represent more precise estimates that might be obtained in clinical or epidemiological studies.

Table 2. Postmarketing reports of adverse drug reactions

Immune system disorders	
Very rare	Allergic conditions (including anaphylactic reactions, anaphylactoid reactions, hypersensitivity reactions, and urticaria)
Psychiatric disorders	
Very rare	Disorientation
Nervous system disorders	
Very rare	Loss of consciousness (Postoperative period), Convulsion, Myoclonus, Headache
Eye disorders	
Very rare	Miosis, Visual disturbance
Cardiac disorders	
Very rare	Cardiac arrest, Arrhythmia NOS, Bradycardia, Tachycardia
Vascular disorders	
Very rare	Hypotension, Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very rare	Respiratory arrest, Apnoea, Respiratory depression (including fatal outcome), Bronchospasm, Laryngospasm, Cough
Gastrointestinal disorders	
Very rare	Nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very rare	Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very rare	Muscle rigidity
General disorders and administration site conditions	
Very rare	Pyrexia, Hyperhidrosis
Overdose	
Symptoms	

veces es necesario suministrar dosis adicionales de estos últimos porque la depresión respiratoria puede prolongarse más que los efectos de los antagonistas opiáceos. La analgesia profunda se acompaña de una marcada depresión respiratoria y de pérdida de consciencia, que puede persistir o recidivar en el postoperatorio. En consecuencia, se debe continuar la vigilancia de los pacientes. El equipo de reanimación y los antagonistas narcóticos deben estar disponibles en todo momento. La hiperventilación durante la anestesia altera a veces la respuesta del paciente a CO_2 y, en consecuencia, la respiración en el postoperatorio. La inducción de rigidez muscular, que puede afectar también a los músculos torácicos se puede evitar con las siguientes medidas: inyección I.V. lenta (en general, es adecuada para las dosis más bajas), premedicación con benzodiazepinas y utilización de relajantes musculares.

En ocasiones se observan movimientos (mio)clónicos de naturaleza no epiléptica.

En los pacientes que reciben dosis inadecuadas de agentes antioligoméricos o cuando se combina RAPIFEN con relajantes musculares no vagolíticos puede aparecer bradicardia o incluso asistolia. La bradicardia se trata con atropina.

Los opiáceos pueden dar lugar a hipotensión, sobre todo en los enfermos con hipovolemia. Es necesario emprender las medidas oportunas para estabilizar la presión arterial.

El empleo de inyecciones rápidas de opiáceos en embolada debe evitarse en los enfermos con distensibilidad intracraneal reducida; en estas circunstancias, la disminución transitoria de la presión arterial media se acompaña ocasionalmente de una caída de corta duración de la presión de perfusión cerebral.

Los pacientes que reciben tratamiento crónico con opiáceos o con antecedentes de abuso de opiáceos requieren, a veces, dosis más altas.

Se recomienda disminuir la posología en los ancianos y enfermos debilitados. Los opiáceos deben administrarse con precaución a los pacientes con: hipotiroidismo no controlado; enfermedad pulmonar; disminución de las reservas respiratorias; alcoholismo; alteración de la función hepática o renal. Estos enfermos requieren también una vigilancia postoperatoria prolongada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Diversos medicamentos, como los barbitúricos, las benzodiazepinas, los neurolepticos, los gases halógenos y otros depresores no selectivos del SNC (por ejemplo, el alcohol), pueden potenciar la depresión respiratoria de los narcóticos.

Cuando los pacientes reciben medicamentos de este tipo, la dosis de RAPIFEN necesaria debe ser inferior a la habitual. Además, tras la administración de RAPIFEN, se debe reducir la dosis de otros depresores del SNC.

El alfentanilo se metaboliza principalmente a través de la enzima del citocromo P450 3A4 humano. Los datos farmacocinéticos obtenidos en seres humanos indican que el metabolismo del alfentanilo se puede inhibir por el fluconazol, la eritromicina, el diltiazem y la cimetidina (inhibidores conocidos de la enzima del citocromo P450 3A4). Los datos *in vitro* sugieren que otros inhibidores potentes de la enzima del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden inhibir también el metabolismo del alfentanilo. Esto podría aumentar el riesgo de depresión respiratoria prolongada o tardía. El uso simultáneo de estos medicamentos requiere observación y cuidados especiales de los pacientes; en particular, puede ser necesario reducir la dosis de RAPIFEN. Habitualmente, se recomienda suspender los inhibidores de la MAO 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque no se han observado efectos teratogénicos o embriotoxicidad aguda en las experiencias realizadas en animales, los datos disponibles son insuficientes para evaluar tales efectos nocivos en el ser humano. Véase Datos preclínicos de seguridad. Por consiguiente, debe considerarse la posibilidad de riesgo y las ventajas potenciales antes de emplear RAPIFEN en pacientes embarazadas.

La administración durante el parto (incluyendo intervención cesárea) no es recomendable, puesto que RAPIFEN atraviesa la placenta y porque el centro respiratorio fetal es más sensible a los opiáceos. Si a pesar de estas consideraciones, se resuelve administrar RAPIFEN, siempre debe hallarse a mano un antídoto para tratar al recién nacido.

Lactancia

RAPIFEN puede estar presente en la leche materna; por consiguiente

Pharmacologic actions. Depending on the individual sensitivity, the clinical picture is determined primarily by the degree of respiratory depression, which varies from bradypnoea to apnoea.

Treatment

In the presence of hypoventilation or apnoea, oxygen should be administered and respiration should be assisted or controlled as indicated. A specific narcotic antagonist, such as naloxone, should be used as indicated to control respiratory depression. This does not preclude the use of more immediate countermeasures. The respiratory depression may last longer than the effect of the antagonist; additional doses of the latter may therefore be required.

If depressed respiration is associated with muscular rigidity, an intravenous neuromuscular blocking agent might be required to facilitate assisted or controlled respiration.

The patient should be carefully observed; body warmth and adequate fluid intake should be maintained. If hypotension is severe or if it persists, the possibility of hypovolaemia should be considered, and if present, it should be controlled with appropriate parenteral fluid administration.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic Properties

Pharmacodynamics

Alfentanil (ATC Code N01AH02) is a potent fast and short acting narcotic analgesic, chemically related to fentanyl. After intravenous administration of alfentanil action sets in almost instantly, the onset of action amounts to only one quarter of that of an equianalgesic dose of fentanyl. The maximum analgesic and respiratory depressant effect occurs within 1-2 minutes (30 minutes with morphine).

The duration of action of alfentanil is only one third that of an equianalgesic dose of fentanyl and is clearly dose-related. For analgesia lasting longer than 60 minutes, an infusion is preferable. Its depressant effects on respiratory rate and alveolar ventilation last also shorter than those of fentanyl; in most cases the duration of analgesia exceeds that of the respiratory depression. The duration and degree of respiratory depression tend to be dose-related.

High doses (>120 µg/kg) of alfentanil induce sleep and can be used for induction of anaesthesia. The induction is smooth, pain-free and devoid of cardiovascular and hormonal stress responses to intubation. Alfentanil has a very wide safety margin. In rats the ratio of LD₅₀/ED₅₀ for the lowest level of analgesia, for alfentanil is 1080 compared with 4.6, 69.5 and 277 for pethidine, morphine and fentanyl respectively.

In common with other narcotic analgesics, alfentanil can, depending upon the dose and speed of administration, cause muscle rigidity, as well as euphoria, miosis and bradycardia.

At doses up to 200 µg/kg, alfentanil failed to produce a significant increase in histamine levels or clinical evidence of histamine release. Recovery after alfentanil administration is rapid and smooth with a low incidence of post-operative nausea and vomiting.

All actions of alfentanil are immediately and completely reversed by a specific narcotic antagonist such as naloxone.

Pharmacokinetic Properties

Pharmacokinetics

Alfentanil is rapidly eliminated after intravenous administration. Sequential distribution half-lives of 0.4-2.2 min and 8-32 min and terminal elimination half-lives of 83-223 min have been reported. The low degree of ionisation (11% at pH = 7.4) contributes to a rapid but limited tissue distribution. Reported volumes of distribution are 1.27-4.81 L (volume of distribution of the central compartment) and 12.1-98.2 L (volume of distribution at steady-state). Plasma protein binding of alfentanil is about 92%.

Alfentanil is mainly metabolised in the liver. Only 1% of unchanged alfentanil is found in urine. Metabolites are inactive and 70-80% of them are eliminated via the urine. The plasma clearance in young subjects averages 356 ml/min, and decreases with age.

Because of this pharmacokinetic profile, alfentanil is not stored in the tissues. During average-length to long-lasting surgery, analgesia can be maintained by repeating alfentanil injections or by a continuous infusion, subsequent to a bolus dose. Once steady-state has been reached after infusion, the elimination half-life remains unaltered.

When the administration is discontinued, the patient awakes rapidly without narcotic after effects.

Preclinical Safety Data

Preclinical effects observed were only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

The inactive ingredients of the injectable solution are sodium chloride and water for injection.

Incompatibilities

The injectable solution must not be mixed with other products.

If desired, RAPIFEN may be mixed with sodium chloride or glucose intravenous infusions. Such dilutions are compatible with plastic infusion sets. These should be used within 24 hours of preparation.

Special Precautions for Storage

Store between 15 and 30°C.

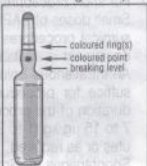
Keep out of reach of children.

Nature and Contents of Container

RAPIFEN is supplied in 2 ml and 10 ml ampoules.

Instructions For Use And Handling

- Maintain the ampoule between thumb and index, leaving the tip of the ampoule free.
- With the other hand, hold the tip of ampoule putting the index against the neck of ampoule, and the thumb on the coloured point in parallel to the identification coloured ring(s).
- Keeping the thumb on the point, sharply break the tip of ampoule while holding firmly the other part of the ampoule in the hand.



DATE OF REVISION OF THE TEXT

October 2005

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

RAPIFEN

Efectos sobre la capacidad de conducir y el empleo de maquinarias

La conducción de automóviles y el empleo de maquinarias pueden realizarse de nuevo después de transcurrido el tiempo suficiente tras la administración de RAPIFEN.

Las reacciones individuales varían en grado marcado. En promedio, el paciente debe aguardar 3 a 6 horas luego de haber recibido dosis de 1 a 3 ml y entre 12 y 24 horas en casos de dosis mayores o infusiones.

Reacciones adversas

Datos de ensayos clínicos

En un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo, se comparó alfentanil con un comparador activo (un anestésico opioide intravenoso) cuando se utilizaban junto con etomidato (es decir, cada ml contenía 0,125 mg de alfentanil y 2,08 mg de etomidato, o bien un comparador activo y 2,08 mg de etomidato) en 50 pacientes adultos sometidos a intervenciones quirúrgicas cortas. Los acontecimientos adversos comunicados por los pacientes que participaron en el ensayo clínico controlado se resumen en la Tabla 1. En ella se incluyen todos los acontecimientos adversos, fuera cual fuera la causa, que presentaron una incidencia ≥ 1% en cualquiera de los dos grupos de tratamiento. Un guión (-) indica una incidencia inferior al 1%.

Tabla 1. Acontecimientos adversos con independencia de la causalidad comunicados por ≥ 1% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento, en ensayos doble ciego, clínicamente controlados, de alfentanil

Clase de sistema de órganos Acontecimiento adverso	Alfentanilo (0,125 mg/ml) y etomidato (2,08 mg/ml) (n = 25)%	Comparador activo y eto- midato (2,08 mg/ml) (n = 25)%
Trastornos psiquiátricos		
Agitación	4	-
Trastornos del sistema nervioso		
Disinesia	4	16
Vértigo	4	-
Cefalea	-	4
Somnolencia	28	52
Trastornos cardíacos		
Bradicardia	8	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Hipo	4	-
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	28	24
Vómitos	44	32
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	32	28
Escalofríos	8	4

Datos posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas al medicamento comunicadas espontáneamente durante el tiempo que lleva comercializándose alfentanil, y que cumplen los criterios de umbral, se resumen en la Tabla 2. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran a continuación por orden de frecuencia decreciente, según el siguiente convenio:

- Muy común ≥ 1/10
- Común ≥ 1/100 y < 1/10
- Poco común ≥ 1/1000 y < 1/100
- Raro ≥ 1/10000 y < 1/1000
- Muy raro < 1/10000, incluyendo casos aislados

Las frecuencias que se indican a renglón seguido reflejan tasas de reacciones adversas al fármaco procedentes de informes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que las que se pueden obtener de los estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 2. Informes posteriores a la comercialización sobre reacciones adversas al medicamento

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raro Alteraciones de tipo alérgico (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad y urticaria)

Trastornos psiquiátricos

Muy raro Desorientación

Trastornos del sistema nervioso

Muy raro Pérdida de consciencia (período postoperatorio), convulsiones, mioclonus, cefalea

Trastornos oculares

Muy raro Miosis; alteraciones visuales

Trastornos cardíacos

Muy raro Parada cardíaca, arritmia no especificada, bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares

Muy raro Hipotensión, hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro Parada respiratoria, apnea, depresión respiratoria (incluyendo falcimiento), broncoespasmo, laringoespasmo, tos

Trastornos gastrointestinales

Muy raro Nauseas, vómitos

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Muy raro Prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raro Rigidez muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raro Pirexia, hiperhidrosis

Sobredosificación

Síntomas

Las manifestaciones de una sobredosis de RAPIFEN son una prolongación de sus efectos farmacológicos. Dependiendo de la sensibilidad individual, el cuadro clínico se determinará principalmente por el grado de depresión respiratoria, que puede variar desde una bradipnea hasta una apnea.

Tratamiento

En presencia de hypoventilación o apnea, debe administrarse oxígeno y la ventilación deberá ser apoyada o controlada, según el caso. Un antagonista específico de los narcóticos, tal como naloxona debe estar disponible para emplear según las indicaciones y controlar la depresión respiratoria. Esto no excluye la aplicación de contermidias más inmediatas. La depresión respiratoria puede extenderse más allá del efecto del antagonista, lo que obliga a administrar dosis adicionales de este último en ocasiones.

Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, podrá requerirse el empleo intravenoso de un agente bloqueador neuromuscular, para facilitar la ventilación apoyada o controlada. El paciente debe ser observado cuidadosamente; deberá mantenerse la temperatura corporal y un aporte adecuado de fluidos. En caso de hipotensión severa o persistente, debe considerarse la posibilidad de hipovolemia y controlarse mediante la administración apropiada de líquidos parenterales.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RAPIFEN es una solución acuosa estéril, sin conservantes, isotónica, que contiene clorhidrato de alfentanil, equivalente a 0,5 mg de alfentanil por ml. Los otros ingredientes son cloruro sódico y agua para inyectables. RAPIFEN (alfentanil) se suministra en ampollas de 2 ml y 10 ml.

FORMA FARMACÉUTICA

RAPIFEN es un potente analgésico opiáceo de muy corta duración de acción, de administración intravenosa (I.V.).

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

RAPIFEN se indica para:

- un agente inductor anestésico.
- un analgésico narcótico para uso general como también en anestesia regional tanto para intervenciones cortas (dosis en bolo) y prolongada (dosis en bolo suplementada por incrementos o por infusión).

Debido a su acción rápida y de corta duración, RAPIFEN es un analgésico narcótico especialmente indicado para intervenciones breves y en pacientes de consultorio externo como también como suplemento analgésico para intervenciones de mediana y larga duración, puesto que períodos de estímulos muy dolorosos fácilmente pueden superarse mediante pequeños incrementos de RAPIFEN o adaptando la velocidad de goteo.

Posología y forma de administración

La dosificación de RAPIFEN debe ajustarse en cada paciente según la edad, peso corporal, estado físico, patología de base, tratamiento concomitante y tipo de cirugía y anestesia.

La dosis inicial deberá reducirse en pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados. La dosis inicial debe incrementarse en los niños. El efecto de la dosis inicial deberá ser tomada en cuenta cuando se aplican dosis suplementarias.

Se recomienda administrar una pequeña dosis intravenosa de un agente anticolinérgico inmediatamente antes de la inducción para evitar la bradicardia. También se puede administrar droperidol para prevenir las náuseas y vómitos.

1. Como agente de inducción

Una dosis intravenosa en bolo de $\geq 120 \mu\text{g/kg}$ (17 ml/70 kg) de RAPIFEN inducirá la hipnosis y la analgesia, manteniendo a la vez una buena estabilidad cardiovascular en pacientes con una relajación muscular adecuada.

2. Para actos breves y en pacientes de consultorio externo

RAPIFEN en dosis pequeñas es de utilidad en la mayoría de los actos quirúrgicos menores, cortos pero dolorosos y para pacientes de consultorio externo, siempre que se disponga de buen equipo de monitoreo.

Una dosis intravenosa en bolo de 7 a 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 a 2 ml/70 kg) será suficiente para cirugía de menos de 10 minutos de duración. En caso de exceder de 10 minutos el acto, incrementos adicionales de 7 a 15 $\mu\text{g/kg}$ (1 a 2 ml/70 kg) deberán emplearse cada 10 a 15 minutos o según las necesidades.

La respiración espontánea puede mantenerse en la mayoría de los casos cuando se realiza una inyección lenta de 7 $\mu\text{g/kg}$ (1 ml/70 kg) o menos; los incrementos sugeridos con esta técnica son 3,5 $\mu\text{g/kg}$ (0,5 ml/70 kg).

Es preferible no emplear droperidol o benzodiazepinas a pacientes de consultorio externo, puesto que estas drogas pueden prolongar el período de recuperación.

En pacientes de consultorio externo, una técnica preferida consiste en el empleo de un agente anticolinérgico, un hipnótico inductor de corta duración de acción, RAPIFEN y $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$.

Si se presentara náusea posquirúrgica, será de duración relativamente breve y fácilmente superable mediante las medidas convencionales.

3. Para actos de mediana duración

La dosis inicial intravenosa en bolo debe adaptarse a la duración estimada de la intervención quirúrgica, tal como se indica a continuación:

Duración del acto (min.)	RAPIFEN I.V. dosis en bolo	
	$\mu\text{g/kg}$	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 deberá mantenerse con:

- o incrementos de 15 $\mu\text{g/kg}$ (2 ml/70 kg) RAPIFEN según las necesidades (para evitar depresión respiratoria posquirúrgica, no debe administrarse RAPIFEN durante los últimos 10 minutos del acto);
- o una infusión de RAPIFEN a una velocidad de 1 $\mu\text{g/kg/min.}$ (0,14 ml/70 kg/min.) hasta 5 a 10 minutos antes de completarse la intervención.

Pueden superarse muy fácilmente períodos de estímulos muy dolorosos mediante pequeños incrementos de RAPIFEN o aumentando transitoriamente la velocidad de infusión.

Cuando se emplea RAPIFEN sin $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ u otro agente anestésico inhalatorio, se requiere una dosis de mantenimiento de RAPIFEN mayor.

4. Para actos prolongados

Puede emplearse RAPIFEN como el componente analgésico de la anestesia en intervenciones prolongadas, especialmente cuando se indica una rápida extubación. Se mantiene una analgesia óptima y un estado autónomo estable mediante una dosis intravenosa adaptada a cada caso y variando la velocidad de infusión según lo exigido por los estímulos quirúrgicos y la respuesta del paciente.

Contraindicaciones

Intolerancia conocida a la droga o a otros morfínicos.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como ocurre con todos los opiáceos potentes:

La depresión respiratoria se relaciona con la dosis y puede revertirse con antagonistas específicos de los narcóticos (naloxona), aunque a

Propiedades farmacodinámicas

Farmacodinámica

Alfentanil (Código ATC N01AH02) es un analgésico narcótico potente de acción rápida y corta, relacionado químicamente con fentanil.

Luego de la administración intravenosa de alfentanil, la acción se inicia casi instantáneamente, el tiempo que tardan en aparecer los efectos representa tan solo una cuarta parte del que se observa con una dosis equianalgesica de fentanilo. Los efectos máximos analgésicos y depresores de la respiración se presentan dentro de 1-2 minutos (30 minutos en el caso de la morfina).

La duración de acción de alfentanil es 3 veces más breve que el de la dosis equianalgesica de fentanil y evidentemente está en relación con la dosis empleada. Para una analgesia de duración superior a los 60 minutos, es preferible emplear un goteo. Sus efectos depresores sobre el ritmo respiratorio y la ventilación alveolar son asimismo más cortos que los de fentanil y en la mayoría de los casos la duración del efecto analgésico excede el período de depresión respiratoria. La duración y el grado de depresión respiratoria tienden a relacionarse con la dosis.

A dosis elevadas ($>120 \mu\text{g/kg}$), alfentanil induce al sueño y puede emplearse como inductor anestésico. La inducción es suave, libre de dolor y no da lugar a reacciones cardiovasculares y hormonales provocadas por la intubación. Alfentanil tiene un muy amplio margen de seguridad. En la rata, la relación $\text{DL}_{50}/\text{ED}_{50}$ para el nivel más bajo de analgesia, es de 1080 para alfentanil, comparándose con 4,6; 69,5 y 277 para petidina, morfina y fentanil respectivamente.

Alfentanil, al igual que otros analgésicos narcóticos, puede producir rigidez muscular, euforia, miosis y bradicardia, dependiendo de la dosis y de la velocidad de su administración.

Con dosis de hasta 200 $\mu\text{g/kg}$ de alfentanil, no se observó ningún aumento significativo en los niveles de histamina, ni existe evidencia clínica de liberación de histamina.

La recuperación luego de la administración de alfentanil es rápida y suave, con una baja incidencia de náusea y vómitos postoperatorios. Todos los efectos de alfentanil son inmediata y completamente reversibles con la administración de un antagonista narcótico específico, como ser naloxona.

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

El alfentanilo se elimina rápidamente después de su administración por vía intravenosa. Se han descrito semividas de distribución secuencial de 0,4-2,2 min y de 8-32 min y semividas de eliminación en la fase terminal de 83 a 223 min. La distribución tisular rápida, aunque limitada, obedece, entre otros, al reducido grado de ionización (11% con un $\text{pH} = 7,4$). Los volúmenes de distribución notificados se corresponden con 1,27-4,81 L (volumen de distribución en el compartimiento central) y 12,1-98,2 L (volumen de distribución en equilibrio). La unión del alfentanilo a las proteínas plasmáticas se aproxima al 92%.

El alfentanilo se metaboliza principalmente en el hígado. En la orina solo se excreta el 1% del alfentanilo sin modificar.

Los metabolitos no poseen actividad y el 70 a 80% de ellos se eliminan en la orina. El aclaramiento plasmático en los sujetos jóvenes asciende a 356 ml/min por término medio y disminuye con la edad.

Alfentanil no se almacena en los tejidos, como consecuencia de su perfil farmacocinético. Durante la cirugía de duración normal o prolongada, la analgesia se mantiene administrando inyecciones repetidas de alfentanil o una infusión continua, después de administrar la primera dosis en embolada. Una vez que se alcanza el estado de equilibrio tras la infusión, la semivida de eliminación no se altera. Cuando se interrumpe la administración, el paciente se despierta rápidamente sin sufrir los efectos típicos de los narcóticos.

Datos preclínicos de seguridad

Los efectos preclínicos se observaron solo con exposiciones que se consideraron muy superiores a la exposición humana máxima, lo que revela su escasa trascendencia clínica.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Los componentes inactivos de la solución inyectable comprenden el cloruro sódico y el agua para inyectables.

Incompatibilidades

La solución inyectable no debe mezclarse con otros productos. En caso necesario, se puede mezclar RAPIFEN con soluciones intravenosas de cloruro sódico o glucosa. Este tipo de dilución es compatible con los equipos de infusión de plástico, pero debe administrarse en las primeras 24 horas desde su preparación.

Precauciones especiales de conservación

Mantener entre 15 y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del recipiente

RAPIFEN se presenta en ampollas de 2 ml y 10 ml.

Instrucciones para abrir la ampolla

1. Sujete la ampolla entre el dedo pulgar y el índice, dejando libre la punta.
2. Sostenga con la otra mano la punta de la ampolla, colocando el dedo índice sobre el cuello de ésta y el pulgar sobre el punto coloreado, paralelo al anillo (a los anillos) identificador(es) de color.
3. Manteniendo el pulgar sobre el lugar indicado, rompa bruscamente la punta de la ampolla, quedándose con la otra parte de la misma en la otra mano.



FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2005

 **JANSSEN-CILAG**

Manufactured by: see outer pack

for Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium