

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIMIFEN 0,5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución estéril acuosa, isotónica, sin conservantes que contiene clorhidrato de alfentanilo equivalente a 0,5 mg de alfentanilo por mililitro

Excipiente con efecto conocido:

Sodio (ver sección 4.4).

Ampolla de 10 ml de LIMIFEN: Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio por ampolla de 10 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección o perfusión

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

LIMIFEN es un analgésico opioide y está indicado para su utilización en adultos como:

- un componente de inducción de la anestesia, o
- un analgésico opioide en anestesia general así como un adyuvante en anestesia regional.

Debido a su rápido inicio de acción y a su corta duración, LIMIFEN es particularmente adecuado como analgésico opioide para intervenciones cortas y cirugía ambulatoria, pero también como un suplemento analgésico para intervenciones de duración media y larga, dado que los períodos de estímulos muy dolorosos pueden superarse normalmente con pequeños incrementos de LIMIFEN o adaptando la velocidad de la infusión.

LIMIFEN está indicado para uso en neonatos, lactantes, niños y adolescentes como:

- un analgésico opioide en asociación con un hipnótico para inducir anestesia,
- un analgésico opioide en asociación con anestesia general y para intervenciones de corta y larga duración.

4.2. Posología y forma de administración

LIMIFEN debe usarse como inyecciones en bolo (en intervenciones de corta duración) o en bolos suplementarios o por perfusión continua (en intervenciones de larga duración).

La dosis de LIMIFEN debe individualizarse según la edad, peso corporal, estado físico, estado patológico subyacente, utilización de otros fármacos y tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Para evitar bradicardia, se puede administrar una pequeña dosis intravenosa (I.V.) de un fármaco anticolinérgico, justo antes de la inducción anestésica.

Dosis para adultos:

Utilización en intervenciones cortas y pacientes ambulatorios

Las dosis pequeñas de LIMIFEN son más útiles en intervenciones quirúrgicas menores y cortas, y en pacientes ambulatorios, siempre que se tenga disponible un equipo de monitorización cardiopulmonar.

Una dosis I.V. en bolo de 7 a 15 microgramos/kg (1 a 2 ml/70 kg) normalmente es adecuada para intervenciones que duren menos de 10 minutos. Si la duración de la intervención se alarga más de 10 minutos, se administrarán incrementos adicionales de 7 a 15 microgramos/kg (1 a 2 ml/70 kg) cada 10 a 15 minutos o según sea necesario.

Aunque la asistencia ventilatoria debe estar disponible, en la mayoría de los casos deberá mantenerse la respiración espontánea con una dosis de 7 microgramos/kg (1 ml/70 kg) o inferior, inyectada lentamente; con esta técnica se recomiendan incrementos de 3,5 microgramos/kg (0,5 ml/70 kg).

Cuando se producen náuseas post-operatorias, éstas son de duración relativamente corta y normalmente controlables con las medidas habituales.

Para intervenciones de duración media

La dosis I.V. inicial en bolo debe adaptarse a la duración esperada de la intervención quirúrgica según se indica:

Tabla 1: Dosis para las Intervenciones de Duración Media

Duración de la intervención (min.)	Dosis IV de LIMIFEN en bolo	
	microgramos/kg	ml/70 kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
> 60	80 - 150	12-20

Cuando la intervención quirúrgica sea más prolongada o más agresiva, la analgesia puede mantenerse por medio de:

- o bien incrementos de 15 microgramos/kg (2 ml/70 kg) de LIMIFEN cuando sea preciso (para evitar la depresión respiratoria post-operatoria, no deberá administrarse LIMIFEN durante los últimos 10 minutos de intervención quirúrgica);
- o bien una infusión de LIMIFEN a un ritmo de 1 microgramo/kg/min (0,14 ml/70 kg/min) hasta 5 a 10 minutos antes de la finalización de la intervención

Los períodos de estímulos dolorosos se pueden controlar por medio de pequeñas dosis adicionales o bien aumentando la velocidad de infusión.

Se pueden utilizar dosis más bajas de LIMIFEN cuando la anestesia se complementa con otros agentes.

Cuando se utiliza LIMIFEN sin N₂O/O₂ o sin otro anestésico inhalado, se precisa una dosis de mantenimiento de LIMIFEN más alta.

Para intervenciones quirúrgicas más largas

LIMIFEN puede utilizarse como el componente analgésico de la anestesia durante intervenciones quirúrgicas de larga duración, especialmente cuando se precisa una extubación rápida. Administrando una dosis intravenosa inicial adaptada de forma individual y ajustando el índice de infusión a la gravedad del estímulo quirúrgico y las reacciones del paciente, se mantendrá una analgesia óptima y una funcionalidad estable del sistema nervioso autónomo.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Debe haber un equipo de ventilación asistida disponible para el uso en niños de cualquier edad, incluso para intervenciones de corta duración en niños con respiración espontánea.

Los datos en niños, particularmente aquellos de 1 mes a un año de edad son limitados (ver sección 5.2).

- Neonatos (de 0 a 27 días): La farmacocinética es muy variable en neonatos, particularmente en los nacidos prematuramente. El aclaramiento y la unión a proteínas son más bajos y puede ser necesaria una dosis menor de LIMIFEN. Los neonatos deben ser estrechamente monitorizados y la dosis de LIMIFEN se debe ajustar de acuerdo a la respuesta.
- Lactantes y niños (de 28 días a 23 meses de edad): El aclaramiento puede ser mayor en lactantes y niños en comparación con los adultos. Puede ser necesario aumentar la velocidad de perfusión de LIMIFEN para mantener la analgesia.
- Niños (de 2 a 11 años de edad): El aclaramiento podría ser ligeramente superior en niños y puede ser necesario un aumento de la velocidad de perfusión.
- Adolescentes: La farmacocinética de alfentanilo en adolescentes es similar a la de adultos y no se requieren recomendaciones específicas de dosificación.

Recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos

La amplia variabilidad de respuesta a LIMIFEN dificulta proporcionar recomendaciones de dosificación para los niños de menor edad. Para niños mayores se considera apropiado una dosis en bolo de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de LIMIFEN para inducir anestesia (por ejemplo para suplementar propofol o anestesia por inhalación) o como analgésico. LIMIFEN se puede administrar en bolos suplementarios de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a intervalos apropiados.

Para mantener la anestesia en niños durante la intervención, puede administrarse LIMIFEN con una velocidad de perfusión de 0,5 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La dosis debe ser ajustada en función de las necesidades de cada paciente. Cuando se combina con un anestésico intravenoso la dosis recomendada es aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Puede existir un riesgo más elevado de complicaciones respiratorias y rigidez muscular cuando LIMIFEN es administrado a neonatos y niños de menor edad (consultar sección 4.4 para ver las precauciones necesarias).

Pacientes debilitados y de edad avanzada

La dosis inicial se debe reducir en los pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años de edad) y en pacientes debilitados. El efecto de la dosis inicial se debe tener en cuenta a la hora de determinar los suplementos de dosis.

Forma de administración

LIMIFEN se administra a través de inyección en bolo, o suplementos en bolo para los incrementos, o a través de infusión.

4.3. Contraindicaciones

Intolerancia conocida a alfentanilo o a cualquiera de sus componentes u otros opioides.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como ocurre con todos los opioides potentes, se puede producir:

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es dosis-dependiente y puede revertirse con antagonistas opioides específicos, pero pueden ser necesarias dosis adicionales de estos últimos ya que la depresión respiratoria puede durar más que la acción del antagonista opioide. La analgesia profunda viene acompañada de depresión respiratoria importante y pérdida de conocimiento que puede persistir o recurrir durante el post-operatorio. Por ello, los pacientes a los que se les administre LIMIFEN deben permanecer bajo vigilancia adecuada. Se deben tener disponibles equipos de reanimación y antagonistas opioides. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar las respuestas del paciente al CO₂, afectando a la respiración en el post-operatorio.

Riesgo debido al uso concomitante de depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente benzodiazepinas o medicamentos relacionados.

El uso concomitante de LIMIFEN y depresores del SNC especialmente las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir LIMIFEN de manera concomitante con un depresor del CNS, especialmente una benzodiazepina o un medicamento relacionado, se debe administrar la dosis efectiva más baja de ambos medicamentos y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver Interacciones)

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Tras la administración repetida de opioides, puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o el uso indebido intencionado de opioides puede provocar una sobredosis o la muerte. El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Síndrome de abstinencia neonatal

Si las mujeres toman opiodes de manera prolongada durante el embarazo, hay riesgo de que el recién nacido experimente síndrome de abstinencia neonatal. Los neonatos expuestos a opioides de forma prolongada también pueden sufrir síndrome de abstinencia neonatal (ver Embarazo).

Rigidez Muscular

Puede inducirse rigidez muscular, la cual podría también incluir los músculos torácicos, pero ésta puede evitarse tomando las siguientes medidas: inyección I.V. lenta (generalmente suficiente para dosis bajas),

premedicación con benzodiazepinas y utilización de relajantes musculares. Pueden ocurrir movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

Enfermedad cardíaca

Si se administran fármacos anticolinérgicos en cantidades no suficientes o si se utilizan relajantes musculares no vagolíticos se puede observar bradicardia e incluso paro cardíaco. La bradicardia se puede tratar con atropina.

Condiciones especiales de dosificación

Así como con otros opioides, LIMIFEN puede inducir hipotensión, especialmente en pacientes hipovolémicos. Deberán tomarse medidas adecuadas para mantener una presión arterial estable.

Alfentanilo se metaboliza fundamentalmente por vía enzimática del citocromo P450 3A4.

Los datos farmacocinéticos disponibles indican que el metabolismo de alfentanilo puede ser inhibido por algunos medicamentos (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Esto podría aumentar el riesgo de una depresión respiratoria retardada o prolongada por lo que el uso concomitante de estos fármacos requiere una cuidadosa vigilancia del paciente, pudiendo ser necesario disminuir la dosis de LIMIFEN.

Deberá evitarse la utilización de inyecciones en bolo rápidas de opioides en pacientes con la distensibilidad intracerebral comprometida; en estos pacientes el descenso transitorio de la presión arterial media puede acompañarse, en ocasiones, por una reducción de corta duración de la presión de perfusión cerebral.

Los pacientes bajo tratamiento con opiáceos crónicos o con historial de dependencia a opiáceos pueden requerir dosis más altas.

Se recomienda reducir la posología en pacientes debilitados y de edad avanzada. Al igual que con otros opioides, LIMIFEN se debe administrar con precaución en los siguientes estados: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, reservas respiratorias disminuidas, alcoholismo y función hepática o renal alteradas. Estos pacientes requieren además una monitorización post-operatoria prolongada.

Este medicamento contiene sodio

Ampolla de 2 ml de LIMIFEN: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 2 ml, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Ampolla de 10 ml de LIMIFEN: Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio por ampolla de 10 ml, equivalente al 1,8% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Hiperalgnesia inducida por opioides

La hiperalgnesia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide, especialmente en dosis altas o con el uso prolongado, en que se produce un aumento de la percepción del dolor a pesar de una exposición estable o incrementada a los opioides. Es distinta de la tolerancia, en la que hacen falta dosis más altas de opioides para lograr el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO puede manifestarse como un aumento de los niveles de dolor, dolor más generalizado (es decir, menos focal) o dolor ante estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin signos de progresión de la enfermedad. En caso de presunta HIO, es necesario reducir la dosis de opioides o interrumpir el uso de manera gradual, si es posible.

Población pediátrica

Puede existir un riesgo más elevado de complicaciones respiratorias y rigidez muscular cuando LIMIFEN es administrado a neonatos y niños de menor edad que cuando es administrado a niños más mayores y

adultos. Por esta razón, los pacientes pediátricos de menor edad deben ser monitorizados inmediatamente después de la administración de LIMIFEN. Debe haber un equipo de ventilación asistida disponible para el uso en niños de cualquier edad, incluso para intervenciones de corta duración en niños con respiración espontánea.

Si LIMIFEN es usado en neonatos y lactantes, se debe considerar el uso de un relajante muscular debido al riesgo de rigidez muscular. Todos los niños deben ser monitorizados durante un periodo de tiempo suficiente después de la finalización del tratamiento con LIMIFEN para asegurar el retorno a respiración espontánea.

En neonatos puede ser necesaria una dosis menor de LIMIFEN debido a las variaciones farmacocinéticas. Los neonatos deben ser estrechamente monitorizados y la dosis de LIMIFEN se debe ajustar de acuerdo a la respuesta (ver sección 4.2)

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que modifican el efecto de alfentanilo

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Algunos fármacos como los barbitúricos, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos generales y otros depresores no selectivos del SNC (por ej. alcohol) pueden potenciar la depresión respiratoria que producen los opioides. Cuando se hayan administrado estos fármacos depresores del SNC, la dosis necesaria de LIMIFEN será menor que la habitual. El uso concomitante de LIMIFEN puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte (ver Advertencias y Precauciones). El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte.

Efecto de LIMIFEN con otros medicamentos

Tras la administración de LIMIFEN se deberá reducir la dosis de los fármacos depresores del SNC. Esto es importante después de cirugía, porque la analgesia profunda se acompaña de una marcada depresión respiratoria que puede persistir o reaparecer en el postoperatorio. La administración de un depresor del SNC, tal como una benzodiazepina o medicamentos relacionados, durante este periodo puede aumentar desproporcionadamente el riesgo de depresión respiratoria (ver Advertencias y Precauciones).

Inhibidores del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Alfentanilo se metaboliza fundamentalmente por vía enzimática del citocromo P450 3A4 humano. Datos in vitro sugieren que los inhibidores potentes de la enzima citocromo P450 3A4 (e.j. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) podrían inhibir el metabolismo de alfentanilo.

Los datos farmacocinéticos disponibles indican que el metabolismo de alfentanilo es inhibido por inhibidores del citocromo P450 3A4 como: fluconazol, voriconazol, eritromicina, diltiazem y cimetidina. Esto puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria tardía o prolongada. El uso concomitante de estos fármacos requiere la observación y cuidados especiales del paciente; en particular, puede ser necesario disminuir la dosis de LIMIFEN.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO)

Los inhibidores de la MAO potencian los efectos de los analgésicos opiáceos, por lo que se debe evitar el uso de LIMIFEN en aquellos pacientes que hayan recibido este tipo de fármacos durante las dos semanas previas a la intervención quirúrgica.

Medicamentos serotoninérgicos

La coadministración de alfentanilo con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), los Inhibidores de la recaptación de Serotonina-Norepinefrina (IRSN) o

los Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, condición potencialmente mortal.

Efecto de alfentanilo en el metabolismo de otros medicamentos

Las concentraciones sanguíneas de propofol son 17 veces más altas en combinación con LIMIFEN que en ausencia de LIMIFEN. El uso concomitante de alfentanilo y propofol podría requerir una dosis más baja de LIMIFEN.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque en la experimentación animal no se han observado teratogenicidad ni embriotoxicidad agudas, los datos de que se dispone no son suficientes para evaluar el potencial efecto dañino en el ser humano (Ver Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Consecuentemente se considerará la relación beneficio/riesgo antes de utilizar alfentanilo en mujeres embarazadas.

El uso prolongado de un opioide durante el embarazo puede causar dependencia del fármaco en el neonato, que provoca síndrome de abstinencia neonatal. Si el uso de opioides es necesario durante un periodo prolongado en una embarazada, informe a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia de opioides neonatal.

No se recomienda la administración de LIMIFEN en el parto (incluso en la cesárea) ya que alfentanilo atraviesa la placenta y puede suprimir la respiración espontánea durante el nacimiento. En cualquier caso, si se utiliza LIMIFEN durante el parto, debe haber disponible de forma inmediata un equipo de ventilación asistida por si fuera necesario para la madre y el niño. Además siempre debe haber disponible un antagonista opioide para el niño. La vida media del antagonista opioide puede ser menor que la vida media de alfentanilo, por lo tanto, se debe considerar la administración repetida del antagonista opioide.

Lactancia

LIMIFEN se puede excretar por la leche materna por lo cual no se recomienda la lactancia o el uso de leche materna hasta después de transcurridas 24 horas desde la última administración de LIMIFEN.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se recomienda que los pacientes no conduzcan o manejen máquinas durante al menos 24 horas después de la administración de LIMIFEN.

4.8. Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se incluyen las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de alfentanilo en base a una evaluación exhaustiva de la información disponible de los acontecimientos adversos. No se puede establecer una relación causal fiable con alfentanilo en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, la frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Datos del Ensayo clínico

Se evaluó la seguridad de LIMIFEN en 1.157 sujetos que participaron en 18 ensayos clínicos. Se administró LIMIFEN como un agente inductor de la anestesia o como un adyuvante analgésico/anestésico

para la anestesia general y local en procedimientos quirúrgicos cortos, medios y largos. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de LIMIFEN y proporcionaron datos de seguridad. En la Tabla 2 se muestran las Reacciones Adversas al Fármaco que se comunicaron para el $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con LIMIFEN en estos ensayos.

Tabla 2. Reacciones Adversas al fármaco comunicadas por el $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con LIMIFEN en 18 Ensayos Clínicos de LIMIFEN

Clase de Órgano/Sistema Reacción Adversa	LIMIFEN (n=1157) %
Trastornos psiquiátricos	
Estado de ánimo eufórico	1,8
Trastornos del Sistema Nervioso	
Trastorno del movimiento	7,9
Vértigo	2,4
Sedación	1,5
Discinesia	1,4
Trastornos oculares	
Trastornos visuales	1,1
Trastornos cardíacos	
Bradicardia	5,4
Taquicardia	1,0
Trastornos vasculares	
Hipotensión	4,1
Hipertensión	2,2
Disminución de la presión sanguínea	1,3
Incremento de la presión sanguínea	1,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Apnea	8,6
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	17,0
Vómitos	14,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Rigidez muscular	3,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga	2,0
Escalofríos	1,8
Dolor en el lugar de inyección	1,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Dolor relacionado con el procedimiento	1,1

A continuación en la Tabla 3 se listan las Reacciones Adversas al fármaco adicionales que ocurrieron en $<1\%$ de los sujetos tratados con LIMIFEN en los 18 ensayos clínicos.

Tabla 3. Reacciones Adversas al fármaco comunicadas por el $< 1\%$ de los sujetos tratados con LIMIFEN en 18 Ensayos Clínicos de LIMIFEN

Clase de Órgano/SistemaReacción Adversa

Trastornos psiquiátricos

Agitación

Llanto

Trastornos del Sistema**Nervioso**

Dolor de cabeza

Somnolencia

Insensible al estímulo

Trastornos cardíacos

Arritmia

Disminución de la
frecuencia cardíaca**Trastornos vasculares**

Dolor venoso

**Trastornos respiratorios,
torácicos y mediastínicos**

Broncoespasmo

Hipo

Hipercapnia

Laringoespasmo

Epistaxis

Depresión respiratoria

**Trastornos de la piel y del
tejido subcutáneo**

Dermatitis alérgica

Hiperhidrosis

Prurito

**Trastornos generales y
alteraciones en el lugar de
administración**

Dolor

**Lesiones traumáticas,
intoxicaciones y
complicaciones de
procedimientos terapéuticos**

Confusión postoperatoria

Agitación postoperatoria

Complicación de la
anestesia en las vías
respiratoriasComplicación neurológica
anestésicaComplicación relacionada
con el procedimientoComplicación en la
intubación endotraqueal

Datos post-comercialización

Las primeras reacciones adversas al fármaco identificadas durante la experiencia post-comercialización con LIMIFEN están incluidas en las Tablas 4 y 5. En cada tabla, las frecuencias están suministradas de acuerdo a lo siguiente:

Muy frecuentes $\geq 1/10$ Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras <1/10.000, incluyendo casos aislados

En la Tabla 4, se presentan las reacciones adversas al fármaco por categoría de frecuencia basado en la proporción de comunicaciones espontáneas, mientras que en la Tabla 5, se presentan las mismas reacciones adversas al fármaco por categoría de frecuencia basado en la incidencia cuando se conoce de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos. La categoría de frecuencia “no conocida” se usa para las reacciones adversas al fármaco para las cuales no se puede derivar de los ensayos clínicos una estimación válida de la proporción de incidencia.

Tabla 4. Reacciones adversas al fármaco identificadas durante la experiencia post-comercialización con LIMIFEN por categoría de frecuencias estimadas de la proporción de comunicaciones espontáneas.

Trastornos del Sistema Inmunológico

Muy raras Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y urticaria)

Trastornos psiquiátricos

Muy raras Desorientación

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras Pérdida de conocimiento^a, convulsión, mioclonos

Trastornos oculares

Muy raras Miosis

Trastornos cardiacos

Muy raras Paro cardíaco

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras Parada respiratoria, depresión respiratoria^b, tos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras Eritema, rash

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras Pirexia

^a Periodo postoperatorio

^b Incluyendo desenlace fatal

Tabla 5. Reacciones adversas al fármaco identificadas durante la experiencia post-comercialización con LIMIFEN por categoría de frecuencias estimadas de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos

Trastornos del Sistema Inmunológico

No conocida Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y urticaria)

Trastornos psiquiátricos

No conocida Desorientación

Trastornos del sistema nervioso

No conocida Pérdida de conocimiento^a, convulsión, mioclonos

Trastornos oculares

No conocida Miosis

Trastornos cardiacos

No conocida Paro cardiaco

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No conocida Parada respiratoria, tos

Poco frecuentes Depresión respiratoria^b

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida Eritema, rash

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No conocida Pirexia

^a Periodo postoperatorio

^b Incluyendo desenlace fatal

Población pediátrica

Es de esperar que la frecuencia, tipo y gravedad de reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos, con excepción de las siguientes:

En neonatos se ha visto frecuentemente rigidez muscular de leve a moderada, aunque el número de neonatos incluidos en el ensayo clínico fue bajo. Pueden ocurrir de manera menos frecuente casos de rigidez severa y espasmos que pueden ir acompañados de insuficiencia respiratoria transitoria, especialmente con dosis altas de LIMIFEN o con una velocidad de inyección intravenosa rápida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis con LIMIFEN son una consecuencia de su acción farmacológica. Se puede producir depresión respiratoria que puede variar en gravedad de bradipnea a apnea.

Tratamiento

Si se presentase hipoventilación o apnea se debe administrar oxígeno y utilizar ventilación asistida o controlada, según el caso.

Para controlar la depresión respiratoria se puede administrar un antagonista específico opioide. Esto no excluye la utilización de contramedidas más inmediatas. La duración de la depresión respiratoria puede ser más larga que la del efecto del antagonista; consecuentemente, pueden ser necesarias dosis adicionales de estos últimos fármacos.

Si la depresión respiratoria está asociada a rigidez muscular, puede ser necesario un agente bloqueante neuromuscular intravenoso para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser cuidadosamente observado; se mantendrá la temperatura corporal y se repondrán líquidos. Si la hipotensión es grave o si ésta persistiera, se debe pensar en una posible hipovolemia y, en este caso, se debe controlar con la adecuada administración parenteral de fluidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos opioides, código ATC: N01AH02.

Mecanismo de acción

Alfentanilo es un potente analgésico opioide, químicamente relacionado con el fentanilo, que se caracteriza por tener un inicio de acción muy rápido y una duración muy breve. Tras su administración IV su acción se manifiesta de forma prácticamente instantánea. El inicio de la acción de alfentanilo es cuatro veces menor que una dosis equipotente de fentanilo. El máximo efecto analgésico y de depresión respiratoria tiene lugar en 1 ó 2 minutos (30 minutos con morfina).

La duración de acción de alfentanilo es aproximadamente tres veces más corta que una dosis equipotente de fentanilo y es claramente dosis dependiente. En los casos en que se requieran más de 60 minutos de analgesia se recomienda la administración en infusión continua. El efecto depresor de la frecuencia respiratoria del alfentanilo y la ventilación alveolar es de menor duración que la que provoca fentanilo y en la mayoría de los casos la duración del efecto analgésico excede a los efectos respiratorios. La duración y el grado de depresión respiratoria aumentan con la dosis.

Como ocurre con otros analgésicos opioides, alfentanilo puede causar rigidez muscular, así como euforia, miosis y bradicardia, dependiendo de la dosis y de la velocidad de administración.

Alfentanilo en dosis de hasta 200 microgramos/kg, no produce un aumento significativo en los niveles histamínicos ni evidencia clínica de liberación de histamina.

La recuperación después de la administración de alfentanilo es rápida y suave con una baja incidencia de náusea y vómitos en el post-operatorio.

Todos los efectos de alfentanilo se pueden revertir, con el uso de un antagonista opioide.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alfentanilo es un opioide sintético con efectos farmacológicos μ -agonista, usado solo intravenosamente.

Distribución

Las semividas de distribución secuencial de alfentanilo son de 0,4 – 2,2 minutos y 8-32 minutos. El bajo grado de ionización (11% a pH=7,4) contribuye a una distribución rápida pero limitada en los tejidos. Se ha informado que los volúmenes de distribución son de 1,27 – 4,81 L (volumen de distribución en el compartimento central) y 12,1 – 98,2 L (volumen de distribución en el estado de equilibrio). La unión de alfentanilo a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92%.

Metabolismo

Alfentanilo se metaboliza principalmente en el hígado. Solamente se encuentra el 1 % de alfentanilo inalterado en orina. Sus metabolitos son inactivos y el 70%-80% de ellos se eliminan vía urinaria.

Eliminación

Alfentanilo se elimina rápidamente después de la administración intravenosa. Se ha informado de una semivida de eliminación terminal de 83-223 minutos.

El aclaramiento plasmático en pacientes por debajo de los 40 años es de 356 ml/minuto y disminuye aproximadamente un 8 % por cada década de aumento a partir de los 40 años de edad.

Solamente se encuentra el 1 % de alfentanilo inalterado en orina.

Una vez que se alcanza el estado de equilibrio tras la infusión, la semivida de eliminación permanece estable.

Cuando la administración se interrumpe, el paciente despierta rápidamente sin los efectos típicos posteriores a la administración de opioides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos en niños son limitados. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la siguiente tabla

Tabla 6. Parámetros Farmacocinéticos de Alfentanilo en Población Pediátrica			
	t_{1/2β} (hr)	AC (ml/kg/min)	Vd_{ss} (L/kg)
Neonatos prematuros (0-27 días) Edad gestacional 25-40 semanas; n= 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Neonatos a término (0-27 días) Edad gestacional: 35-41 semanas; n= 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Lactantes y niños de 28 días-23 meses de edad; n= 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Niños de 2-11 años de edad; n= 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescentes 12-14 años; n= 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Nota: Los datos para neonatos, lactantes y niños se expresan como rango de valores medios

AC = aclaramiento, Vd_{ss} = volumen de distribución en el estado de equilibrio, t_{1/2β} = semivida en la fase de eliminación

La unión a proteínas en recién nacidos es del 75 % y se incrementa en niños hasta el 85 %.

La información farmacocinética del uso de alfentanilo en niños es limitada. Alfentanilo es metabolizado por CYP3A4. En neonatos la actividad de CYP3A4 es baja y aumenta después del nacimiento hasta alcanzar el 30-40% de los niveles del adulto al mes de edad. La actividad de CYP3A4 aumenta más del 45 % a los 6 meses, el 80 % a los 12 meses y alcanza los niveles adultos a los 6 años de edad.

Insuficiencia hepática

Después de la administración de una dosis intravenosa única de 50 microgramos/kg, la semivida terminal en pacientes cirróticos es significativamente más larga que en los controles. El volumen de distribución permanece inalterado. La fracción libre de alfentanilo aumenta en pacientes cirróticos hasta 18,5 % comparado con 11,5 % en los controles. Este incremento en la fracción libre junto con una reducción en el aclaramiento desde 3,06 ml/min/kg en los controles hasta 1,60 ml/min/kg en los pacientes cirróticos, tendrá como resultado un efecto más pronunciado y prolongado (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

El volumen de distribución y el aclaramiento de la fracción libre es similar en pacientes con fallo renal y controles sanos. La fracción libre de alfentanilo en pacientes con fallo renal está aumentada desde 12,4 a 19 % comparado con 10,3 a 11 % en los controles. Esto puede resultar en un incremento en el efecto clínico de alfentanilo (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos observados tan solo se vieron a exposiciones que excedieron considerablemente la exposición máxima en humanos, lo que indica una pequeña relevancia en el uso clínico.

Alfentanilo tiene un amplio margen de seguridad. En ratas la relación DL_{50}/DE_{50} en el nivel más bajo de analgesia, para alfentanilo es 1.080, comparado con 4,8, 69,5 y 281,8 para petidina, morfina y fentanilo, respectivamente.

Alfentanilo se ha probado en una batería de estudios de seguridad no clínicos incluyendo: toxicidad a dosis única después de la administración intravenosa (ratón, rata, cobaya, perro); toxicidad intravenosa a dosis repetida después de un mes en perros y ratas; estudios de reproducción en los que el fármaco se administró intravenosamente y en los que se estudiaron la fertilidad y la reproducción en general en ratas, la teratogenicidad y la embriotoxicidad en ratas y conejos, y la reproducción perinatal/postnatal en ratas. Se evaluó la mutagenicidad tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* que incluyeron: estudios de mutación genética y/o puntual *in vitro* en salmonella typhimurium y evaluaciones en ratas *in vivo* de los micronúcleos que se utilizaron en ensayos para aberraciones cromosómicas, y test letal dominante en ratones machos y hembras. Se llevaron a cabo algunos estudios especiales para evaluar la administración intra-arterial, la liberación de histamina y la hemólisis.

Los resultados obtenidos de los estudios de toxicidad a dosis única y repetida, de reproducción, de mutagenicidad y los estudios especiales indicaron que alfentanilo fue bien tolerado y tenía un amplio margen de seguridad cuando se comparó a los valores DE_{50} en animales y a los distintos regímenes de dosificación clínica relevantes. La toxicidad y mortalidad observada en estos modelos de animales estuvo, en general, relacionada con dosis tóxicas altas más allá del intervalo terapéutico clínico propuesto (2,6 a 8,3 veces), o fue secundaria a la actividad farmacológica exagerada de este fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Agua para inyección.

.

6.2. Incompatibilidades

La solución inyectable no se debe mezclar con otros productos.

Si se desea, LIMIFEN puede mezclarse con infusiones intravenosas de cloruro sódico o glucosa. Tales diluciones son compatibles con los juegos de infusión plástica. Éstos deberán utilizarse dentro de las 24 horas después de la preparación.

6.3. Periodo de validez

Cinco años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

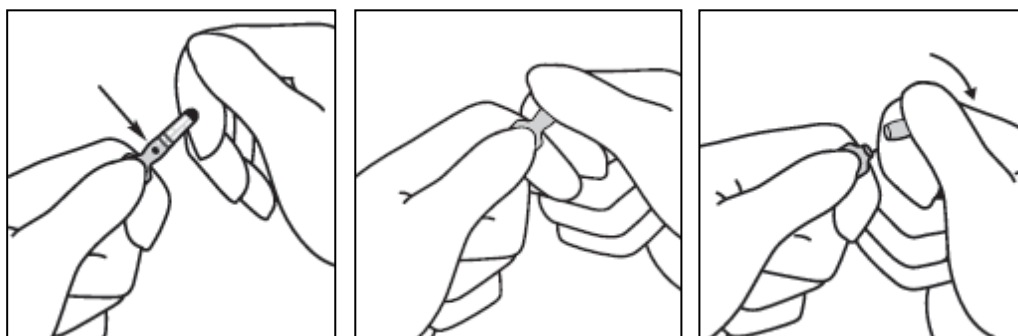
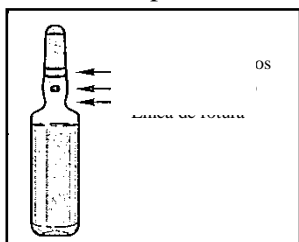
Envases de 5 ampollas con 2 ó 10 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Utilice guantes mientras abre la ampolla.

Si se desea, LIMIFEN puede mezclarse con infusiones intravenosas de cloruro sódico o glucosa. Tales diluciones son compatibles con los juegos de infusión plástica. Estos deberán utilizarse dentro de las 24 horas después de la preparación.

1. Mantener la ampolla entre los dedos índice y pulgar, dejando libre la punta de la ampolla
2. Con la otra mano, sujete la punta de la ampolla poniendo el dedo índice contra el cuello de la ampolla y el dedo pulgar en el punto coloreado en paralelo al (los) anillo(s) coloreado(s) de identificación.
3. Manteniendo el pulgar en ese punto, rompa la punta de la ampolla mientras sujeta firmemente la otra parte de la ampolla en la mano.



La exposición dérmica accidental se debe tratar enjuagando el área afectada con agua. Evite el uso de jabón, alcohol, y otro tipo de materiales de limpieza que pueden causar abrasiones químicas o físicas en la piel.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LIMIFEN 0,5 mg/ml solución inyectable; N° Reg.: 57.471

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 de diciembre de 1988/30 de junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022