

MONOGRAPHIE

^NULTIVA[®]

(chlorhydrate de rémifentanyl)

Flacons de 1 mg, 2 mg et 5 mg

Composante opioïde pour l'anesthésie

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) CANADA H4S 1Z1

Date de préparation :
Le 12 octobre 1999

Date de la dernière révision :
Le 5 juillet 2012

Date de révision :
Le 2 novembre 2012

Numéro de contrôle : 158347

REMARQUE. — Ultiva est une marque déposée du groupe Glaxo; Corporation AbbVie est l'utilisateur autorisé.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS SECONDAIRES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	31

^NULTIVA®

(chlorhydrate de rémifentanyl)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
IV	1 mg, 2 mg ou 5 mg de rémifentanyl base (sous forme de chlorhydrate) par flacon	Glycine, acide chlorhydrique <i>La liste complète des ingrédients figure à la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanyl) est indiqué en administration IV comme analgésique pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale chez le patient hospitalisé ou non.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité étant insuffisantes, le rémifentanyl n'est pas recommandé pour l'anesthésie avec ventilation spontanée, les soins anesthésiques sous surveillance, le maintien de l'analgésie pendant la période postopératoire immédiate, la neurochirurgie, la chirurgie cardiaque et la chirurgie pédiatrique.

Gériatrie (> 65 ans)

Pour plus de renseignements, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique.**

Pédiatrie

ULTIVA n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

En raison de la présence de glycine dans la composition du produit, ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil) est contre-indiqué pour l'administration épidurale ou intrathécale.

Le rémifentanil est également contre indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la composition du produit ou encore à tout autre analogue du fentanyl.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le rémifentanil n'est pas recommandé comme agent unique pour l'anesthésie générale parce que la perte de conscience ne peut être assurée, et parce qu'il est associé à une incidence élevée d'apnée, de rigidité musculaire et de tachycardie.

Les perfusions continues de rémifentanil doivent être effectuées seulement avec un appareil à perfusion. **L'administration en bolus IV ne doit être réalisée que chez les patients intubés pendant le maintien de l'anesthésie générale.** Pour l'induction de l'anesthésie chez les patients non intubés, une dose unique de rémifentanil, ne dépassant pas 1 µg/kg, peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

L'interruption de la perfusion de rémifentanil entraîne une disparition rapide de l'effet du médicament. La clairance rapide et l'absence d'accumulation du médicament provoquent une dissipation rapide des effets analgésiques et de dépression respiratoire dès qu'on cesse l'administration de rémifentanil aux doses recommandées. Cependant, il peut se produire une dépression respiratoire différée chez certains patients, jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants. Par conséquent, avant de cesser la perfusion de rémifentanil, il faut d'abord instaurer une analgésie postopératoire appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le rémifentanil doit être injecté dans une tubulure IV dans ou à un endroit proche de la canule veineuse. Lorsqu'on cesse d'administrer le rémifentanil, la tubulure IV doit être retirée ou rincée pour éviter que l'on administre ultérieurement par inadvertance du rémifentanil. **Un rinçage inadéquat de la tubulure IV pour enlever le rémifentanil résiduel a été associé à l'apparition d'une dépression respiratoire, d'apnée et d'une rigidité musculaire lors de l'administration de liquides supplémentaires ou de médicaments par la même tubulure IV.**

L'utilisation du rémifentanil est associée à l'apparition d'apnée et de dépression respiratoire. Le rémifentanil doit être administré seulement dans une salle possédant tout le matériel nécessaire pour la surveillance et le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Le matériel de réanimation et d'intubation, de l'oxygène et un

antagoniste des opioïdes doivent toujours être à portée de la main.

Le rémifentanil ne doit être administré que par des personnes spécialement formées dans l'utilisation des anesthésiques, de même que dans la reconnaissance et le traitement des effets secondaires des opioïdes puissants, y compris la réanimation cardiorespiratoire des patients dans le groupe d'âge traité. Cette formation doit comprendre l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies aériennes, ainsi que la ventilation assistée.

Le rémifentanil peut provoquer une rigidité des muscles squelettiques qui est fonction de la dose administrée et de la vitesse d'administration. Le rémifentanil peut provoquer une rigidité de la paroi thoracique (incapacité de ventilation) après l'administration de doses uniques $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ sur une période de 30 à 60 secondes ou des vitesses de perfusion $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. L'administration de doses uniques $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ concurremment avec une perfusion continue de rémifentanil peut provoquer la rigidité de la paroi thoracique.

La rigidité musculaire produite par le rémifentanil doit être traitée dans le contexte de l'état clinique du patient. La rigidité musculaire se produisant durant l'induction de l'anesthésie doit être traitée par l'administration d'un inhibiteur neuromusculaire et par des agents d'induction concomitants.

Le rémifentanil ne doit pas être administré avec du sang, du sérum ou du plasma dans la même tubulure IV en raison de l'inactivation potentielle du médicament par des estérases non spécifiques des produits sanguins.

Les signes vitaux et l'oxygénation doivent être continuellement surveillés durant l'administration de rémifentanil.

On a signalé des cas de conscience peropératoire chez des patients de moins de 55 ans lorsque le rémifentanil a été administré avec le propofol à des vitesses de perfusion $\leq 75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer le propofol à des vitesses de perfusion $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ avec le rémifentanil dans le cas d'une anesthésie intraveineuse totale chez des patients de moins de 55 ans.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le rémifentanil, en présence ou non de fractions d'enzymes hépatiques (S9) de rat, s'est révélé non mutagène dans les 5 souches de *Salmonella typhimurium* étudiées lors du test de mutagénicité (test de Ames), et il n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois. En outre, le rémifentanil ne s'est pas révélé mutagène lors du test du micronoyau in vivo ni lors de l'épreuve de synthèse non programmée d'ADN de cellules hépatiques.

Le rémifentanil s'est révélé génotoxique pour les cellules des mammifères in vitro lors de l'analyse des mutations du lymphome de la souris. Des concentrations de rémifentanil 4 000 fois

supérieures à celles observées dans les usages cliniques (50 ng/mL) se sont révélées mutagènes seulement lorsqu'il y avait activation métabolique.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé des cas d'hypotension avec l'emploi de rémifentanil, qui peut être inversée par une diminution des doses de rémifentanil ou l'administration de liquides IV ou de catécholamines (éphédrine, épinéphrine, norépinéphrine, etc.).

Dépendance/tolérance

Comme les autres opioïdes, le rémifentanil peut produire une pharmacodépendance de type morphinique et, par conséquent, présente un potentiel d'abus.

Foie/voies biliaires/pancréas

Le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du rémifentanil n'est pas modifié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave. Cependant, ces patients peuvent être légèrement plus sensibles à la dépression respiratoire provoquée par le rémifentanil. Par conséquent, ces patients doivent être surveillés de près et la dose de rémifentanil individualisée.

Considérations périopératoires

Utilisation en chirurgie cardiovasculaire

L'expérience clinique concernant l'administration de rémifentanil à des personnes subissant une chirurgie cardiaque se limite aux pontages aorto-coronariens. Les données sont insuffisantes pour que l'on puisse établir une posologie.

Utilisation en neurochirurgie

En raison du nombre limité de patients observés, les données sont insuffisantes pour que l'on puisse établir une posologie.

Reins

Le profil pharmacodynamique/pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas modifié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 10 mL/min). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Chez le patient anéphrique, la demi-vie du métabolite d'acide carboxylique augmente de 90 minutes jusqu'à environ 30 heures. Le métabolite est éliminé par hémodialyse, et le taux d'extraction par dialyse est d'environ 30 %.

Appareil respiratoire

Aucune activité analgésique résiduelle n'est présente 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration du rémifentanil. Cependant, il peut survenir une dépression respiratoire chez certains patients, jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants. On doit maintenir la surveillance habituelle pendant la période postopératoire afin d'assurer une récupération adéquate sans stimulation. Pour les patients soumis à une intervention chirurgicale où la douleur postopératoire est généralement prévue, des analgésiques de remplacement doivent être administrés avant de cesser l'administration du rémifentanil.

On a signalé des cas de bradycardie avec l'emploi de rémifentanil, qui peut être inversée par l'administration d'éphédrine ou d'anticholinergiques, comme l'atropine et le glycopyrrolate.

Populations particulières

Femmes (emploi pendant la grossesse, le travail, l'accouchement et l'allaitement)

Comme les données cliniques démontrant l'innocuité sont insuffisantes, le rémifentanil n'est pas recommandé chez ces patientes.

Enfants (< 12 ans)

En raison du nombre limité de patients observés, les données sont insuffisantes pour que l'on puisse établir une posologie pour ce groupe de patients.

Personnes âgées (> 65 ans)

La clairance du rémifentanil est réduite (d'environ 25 %) chez les personnes âgées (> 65 ans) comparativement aux jeunes adultes (âgés d'environ 25 ans). Toutefois, les concentrations sanguines de rémifentanil diminuent aussi rapidement après l'arrêt de l'administration chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. L'activité pharmacodynamique du rémifentanil (mesurée par la CE₅₀ pour l'apparition des ondes delta sur l'électroencéphalogramme [EEG]) augmente avec l'âge. La CE₅₀ du rémifentanil pour cette mesure a été inférieure de 50 % chez les patients de plus de 65 ans, comparativement aux volontaires sains (âgés de 25 ans); par conséquent, la dose initiale recommandée de rémifentanil doit être réduite de 50 % chez les personnes âgées, puis être ajustée selon les besoins de chaque individu (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes atteintes d'obésité morbide

Comme pour tous les opioïdes puissants, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le rémifentanil chez des patients présentant une obésité morbide en raison des altérations physiologiques des appareils cardiovasculaire et respiratoire (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Patients de classe ASA III ou IV

Il existe des données limitées recueillies auprès de 65 patients de classe ASA III et d'un patient de classe ASA IV. Les effets hémodynamiques des opioïdes puissants risquent d'être plus prononcés chez les patients dont l'état physique correspond aux classes ASA III ou IV ; par conséquent, on devra faire preuve de prudence dans l'administration de rémifentanyl à ces patients. Il est donc recommandé de réduire la dose initiale et d'ajuster les doses subséquentes de manière à obtenir l'effet recherché.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanyl) provoque des effets secondaires qui sont caractéristiques des agonistes des récepteurs opioïdes μ , tels que la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypotension et la rigidité des muscles squelettiques. Ces effets secondaires se dissipent en quelques minutes si l'on diminue la vitesse de perfusion du rémifentanyl ou si on cesse de l'administrer. Pour la prise en charge de ces réactions, (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les renseignements sur les effets secondaires proviennent des études cliniques comparatives menées dans le cadre d'une variété d'interventions chirurgicales de durée diverse, utilisant des prémédications et anesthésiques différents, et chez des populations présentant diverses caractéristiques, y compris une maladie sous-jacente.

Environ 2 492 patients ont été exposés au rémifentanyl dans des études cliniques comparatives. La fréquence des effets secondaires survenus lors d'anesthésies générales à des doses recommandées d'ULTIVA apparaît au **tableau 1**.

Chez les patients âgés (> 65 ans), l'incidence d'hypotension est plus élevée, tandis que l'incidence de nausées et vomissements est plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Selon des données d'analyse du risque cardiaque obtenues dans le cadre d'études sur l'anesthésie générale menées auprès de patients non cardiaques, l'incidence d'hypotension chez des patients

présentant des facteurs de risque cardiaque (soit un âge > 65 ans, l'utilisation concomitante d'un médicament pour le cœur) est plus élevée pour le rémifentanil que pour le médicament de comparaison (27 et 12 % respectivement).

Tableau 1				
Effets secondaires ≥ 1 % dans les études sur l'anesthésie générale aux doses recommandées de rémifentanil*				
Effets secondaires	Induction/maintien		Après arrêt de l'administration	
	Rémifentanil (n = 921)	Alfentanil/Fentanyl (n = 466)	Rémifentanil (n = 929)	Alfentanil/Fentanyl (n = 466)
Nausées	8 (< 1 %)	0	339 (36 %)	202 (43 %)
Hypotension	178 (19 %)	30 (6 %)	16 (2 %)	9 (2 %)
Vomissements	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	150 (16 %)	91 (20 %)
Rigidité musculaire	98 (11 %)**	37 (8 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Bradycardie	62 (7 %)	24 (5 %)	11 (1 %)	6 (1 %)
Frissons	3 (< 1 %)	0	49 (5 %)	10 (2 %)
Fièvre	1 (< 1 %)	0	44 (5 %)	9 (2 %)
Étourdissements	0	0	27 (3 %)	9 (2 %)
Troubles visuels	0	0	24 (3 %)	14 (3 %)
Céphalée	0	0	21 (2 %)	8 (2 %)
Dépression respiratoire	1 (< 1 %)	0	17 (2 %)	20 (4 %)
Apnée	0	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Prurit	2 (< 1 %)	0	22 (2 %)	7 (2 %)
Tachycardie	6 (< 1 %)	7 (2 %)	10 (1 %)	8 (2 %)
Douleur postopératoire	0	0	4 (< 1 %)	5 (1 %)
Hypertension	10 (1 %)	7 (2 %)	12 (1 %)	8 (2 %)
Agitation	2 (< 1 %)	0	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Hypoxie	0	0	10 (1 %)	7 (2 %)

* Toutes les doses de rémifentanil ne sont pas équivalentes par rapport à l'opioïde de comparaison. L'administration de rémifentanil dépassant la dose recommandée (c. à d. à des doses > 1 et jusqu'à 20 µg/kg) a entraîné une plus forte incidence de certains effets secondaires : rigidité musculaire (37 %), bradycardie (12 %), hypertension (4 %) et tachycardie (4 %).

** Comprise dans l'incidence de la rigidité musculaire est la rigidité de la paroi thoracique (5 %). L'incidence globale de rigidité musculaire est réduite à < 1 % lorsque le rémifentanil est administré en concomitance avec un agent d'induction hypnotique ou après celui-ci.

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Parmi les autres effets secondaires rapportés moins fréquemment (< 1 %), on note la constipation et la sédation.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Des réactions allergiques incluant l'anaphylaxie ont été signalées, quoique très rarement, chez des patients qui recevaient ULTIVA en concomitance avec un ou plusieurs agents anesthésiants.

La littérature fait état de cas de toux attribuable au fentanyl, au sufentanil, au rémifentanil et à l'alfentanil.

Des cas de patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou ayant reçu un diagnostic de syndrome sérotoninergique à la suite de l'emploi concomitant de rémifentanil et d'un médicament sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, ont été signalés dans des rapports post-commercialisation (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

La clairance du rémifentanil n'est pas modifiée par l'administration concomitante de thiopental, d'isoflurane, de propofol ou de témazépam durant l'anesthésie. Des études *in vitro* avec l'atracurium, le mivacurium, l'esmolol, l'échothiophate, la néostigmine, la physostigmine et le midazolam n'ont révélé aucune inhibition de l'hydrolyse du rémifentanil dans le sang humain entier par ces médicaments. Chez l'animal, il a été démontré que la durée de la paralysie musculaire avec la succinylcholine n'est pas prolongée par le rémifentanil.

Le rémifentanil a des propriétés synergiques avec d'autres anesthésiques, et les doses de thiopental, de propofol, d'isoflurane et de midazolam ont été réduites jusqu'à 75 % lorsqu'on les a utilisées concurremment avec le rémifentanil. Si les doses de dépresseurs du SNC administrées de façon concomitante ne sont pas réduites, les patients peuvent présenter une incidence accrue d'effets secondaires liés à ces agents.

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante du rémifentanil et d'un médicament sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, affection pouvant mettre la vie en danger (voir aussi **EFFETS SECONDAIRES**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité et l'efficacité, ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil) n'est pas recommandé pour l'anesthésie avec ventilation spontanée, les soins anesthésiques sous surveillance, le maintien de l'analgésie pendant la période postopératoire immédiate, la neurochirurgie, la chirurgie cardiaque et la chirurgie pédiatrique.

Le rémifentanyl n'est pas recommandé comme agent unique pour l'anesthésie générale parce que la perte de conscience ne peut être assurée, et parce qu'il est associé à une incidence élevée d'apnée, de rigidité musculaire et de tachycardie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le rémifentanyl a des propriétés synergiques avec d'autres anesthésiques, et les doses de thiopental, de propofol, d'isoflurane et de midazolam ont été réduites jusqu'à 75 % lorsqu'on les a utilisées concurremment avec le rémifentanyl. Aux doses recommandées au **tableau 2**, le rémifentanyl réduit considérablement la quantité d'hypnotique nécessaire pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations ci-dessous pour éviter une anesthésie trop profonde.

On a signalé des cas de conscience peropératoire chez des patients de moins de 55 ans lorsque le rémifentanyl a été administré avec le propofol à des vitesses de perfusion $\leq 75 \mu\text{g/kg/min}$. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer le propofol à des vitesses de perfusion $< 100 \mu\text{g/kg/min}$ avec le rémifentanyl dans le cas d'une anesthésie intraveineuse totale chez des patients de moins de 55 ans.

L'administration en bolus IV ne doit être réalisée que chez les patients intubés pendant le maintien de l'anesthésie générale. Pour l'induction de l'anesthésie chez les patients non intubés, une dose unique de rémifentanyl, ne dépassant pas $1 \mu\text{g/kg}$, peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

Les solutions reconstituées de rémifentanyl doivent être diluées avant l'administration (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution, Solutions parentérales**).

La posologie du rémifentanyl doit être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient. On trouvera au **tableau 2** le résumé des doses recommandées chez les adultes, principalement chez les patients dont l'état physique correspond aux classes ASA I, II ou III.

Tableau 2			
Guide posologique			
Phase	Vitesse de perfusion IV continue d'ULTIVA ($\mu\text{g/kg/min}$)	Intervalles des vitesses de perfusion d'ULTIVA ($\mu\text{g/kg/min}$)	Doses supplémentaires en bolus IV d'ULTIVA ($\mu\text{g/kg}$)
Induction de l'anesthésie (jusqu'à l'intubation)	0,5 à 1†		
Maintien de l'anesthésie à l'aide de :			
Protoxyde d'azote (66 %)	0,4	0,1 à 2	0,5 à 1
Isoflurane (dose initiale : 0,5 CAM)	0,25	0,05 à 2	0,5 à 1
Propofol (dose initiale : $100 \mu\text{g/kg/min}$)	0,25	0,05 à 2	0,5 à 1

† Une dose initiale de 1 µg/kg peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

Pendant l'induction de l'anesthésie

Le rémifentanil doit être administré à une vitesse de perfusion de 0,5 à 1 µg/kg/min avec un hypnotique ou un agent volatil pour l'induction de l'anesthésie. Si l'intubation endotrachéale doit être effectuée moins de 8 minutes après le début de la perfusion de rémifentanil, une dose initiale de 1 µg/kg peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

Pendant le maintien de l'anesthésie

Après l'intubation endotrachéale, la vitesse de perfusion du rémifentanil doit être diminuée selon le guide posologique présenté au **tableau 2**. Étant donné l'effet rapide et la courte durée d'action du rémifentanil, la vitesse d'administration durant l'anesthésie peut être augmentée de 25 % à 100 % ou abaissée de 25 % à 50 % toutes les 2 à 5 minutes pour obtenir l'effet désiré sur les récepteurs opioïdes μ . En réaction à une anesthésie légère ou à des épisodes transitoires d'intense stress chirurgical, des doses supplémentaires sous forme de bolus de 0,5 à 1 µg/kg peuvent être administrées toutes les 2 à 5 minutes. Aux vitesses de perfusion > 1 µg/kg/min, il faudrait considérer un accroissement des doses d'anesthésiques concomitants afin d'augmenter la profondeur de l'anesthésie.

Directives pour l'interruption

Lorsqu'on cesse d'administrer le rémifentanil, la tubulure IV doit être rincée pour éviter que l'on administre ultérieurement par inadvertance du rémifentanil. Par suite de la disparition rapide de l'effet du rémifentanil, aucune activité analgésique résiduelle n'est présente 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Cependant, il peut survenir une dépression respiratoire chez certains patients, jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants. On doit maintenir la surveillance habituelle pendant la période postopératoire afin d'assurer une récupération adéquate sans stimulation. Pour les patients soumis à une intervention chirurgicale où la douleur postopératoire est généralement prévue, des analgésiques de remplacement doivent être administrés avant de cesser l'administration du rémifentanil. On doit prévoir un temps suffisant pour que l'analgésique de plus longue durée ait atteint son effet maximal. Le choix de l'analgésique doit être approprié selon l'intervention chirurgicale du patient et le niveau du suivi postopératoire.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées (> 65 ans), la dose initiale de rémifentanil doit être réduite de 50 %, puis ajustée selon les besoins de chaque patient, en raison d'une plus grande sensibilité aux effets pharmacologiques chez ces sujets.

Patients obèses

La dose initiale de rémifentanyl doit être basée sur le poids corporel idéal chez les patients obèses, car la clairance et le volume de distribution du rémifentanyl sont en meilleure corrélation avec le poids corporel idéal qu'avec le poids corporel réel chez ces sujets.

Médicament précédant l'anesthésie

La nécessité d'une prémédication et le choix des anesthésiques doivent être individualisés. Dans les études cliniques, les patients recevant du rémifentanyl avaient souvent reçu une benzodiazépine comme prémédication.

Individualisation des vitesses de perfusion

Les vitesses de perfusion d'ULTIVA peuvent être individualisées pour chaque patient selon le **tableau 3**.

Vitesse de perfusion du médicament (µg/kg/min)	Vitesse de perfusion (mL/kg/h)		
	25 µg/mL	50 µg/mL	250 µg/mL
0,05	0,12	0,06	0,012
0,075	0,18	0,09	0,018
0,1	0,24	0,12	0,024
0,15	0,36	0,18	0,036
0,2	0,48	0,24	0,048
0,25	0,6	0,3	0,06
0,5	1,2	0,6	0,12
0,75	1,8	0,9	0,18
1,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,0	1,5	0,3
1,5	3,6	1,8	0,36
1,75	4,2	2,1	0,42
2,0	4,8	2,4	0,48

Le **tableau 4** donne des directives pour l'administration en millilitre/heure d'une solution de 25 µg/mL avec un appareil à perfusion.

Tableau 4								
Vitesses de perfusion d'ULTIVA (mL/h) pour une solution de 25 µg/mL								
Vitesse de perfusion, (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,05	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Le **tableau 5** donne des directives pour l'administration en millilitre/heure d'une solution de 50 µg/mL avec un appareil à perfusion.

Tableau 5								
Vitesses de perfusion d'ULTIVA (mL/h) pour une solution de 50 µg/mL								
Vitesse de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Le **tableau 6** donne des directives pour l'administration en millilitre/heure d'une solution de 250 µg/mL avec un appareil à perfusion.

Tableau 6								
Vitesses de perfusion d'ULTIVA (mL/h) pour une solution de 250 µg/mL								
Vitesse de perfusion (µg/kg/min)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Dose oubliée

Sans objet.

Administration

Le rémifentanyl doit être administré seulement dans une salle possédant tout le matériel nécessaire pour la surveillance et le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Le matériel de réanimation et d'intubation, de l'oxygène et un antagoniste des opioïdes doivent toujours être à portée de la main.

Le rémifentanyl ne doit être administré que par des personnes spécialement formées dans l'utilisation des anesthésiques, de même que dans la reconnaissance et le traitement des effets secondaires des opioïdes puissants, y compris la réanimation cardiorespiratoire des patients dans le groupe d'âge traité. Cette formation doit comprendre l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies aériennes, ainsi que la ventilation assistée.

Le rémifentanyl est conçu pour administration IV seulement et il ne doit pas être donné par injection épidurale ou intrathécale. Les perfusions continues de rémifentanyl doivent être effectuées seulement avec un appareil à perfusion. Le site d'injection doit être près de la canule veineuse et toutes les tubulures IV doivent être rincées au moment où l'on cesse la perfusion.

Reconstitution :

Solutions parentérales :

Préparation pour administration

Pour obtenir la solution reconstituée, ajouter 1 mL de diluant par mg de rémifentanil. Bien agiter jusqu'à dissolution. Une fois reconstituée selon les directives, la solution contient environ 1 mg de principe actif de rémifentanil par 1 mL. ULTIVA doit être reconstitué et dilué en une concentration finale recommandée de 25, 50 ou 250 µg/mL avant l'administration comme cela est indiqué aux **tableaux 7 et 8** ci-dessous. **ULTIVA ne doit pas être administré sans être dilué.** ULTIVA ne renferme pas d'agents de conservation antimicrobiens et, par conséquent, il faut user de prudence pour assurer la stérilité des solutions préparées.

ULTIVA peut être reconstitué et dilué à des concentrations de 20 à 250 µg/mL dans l'une ou l'autre des solutions intraveineuses suivantes :

- Eau stérile pour préparations injectables USP
- Dextrose à 5 % injectable USP
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectables USP
- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP
- Chlorure de sodium à 0,45 % injectable USP
- Dextrose à 5 % et Ringer-lactate injectables USP
- Ringer-lactate injectable USP

ULTIVA s'est révélé compatible avec ces solutions intraveineuses lorsque coadministré au moyen d'un dispositif pour administration IV en cours.

Format du flacon (mg de rémifentanil base)	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif obtenu*	Concentration nominale
1 mg	1 mL	1 mL	1 mg/mL
2 mg	2 mL	2 mL	1 mg/mL
5 mg	5 mL	5 mL	1 mg/mL

* Les densités de l'eau et d'ULTIVA reconstitué ne sont pas significativement différentes.

Tableau 8 Dilution d'ULTIVA			
Concentration finale	Quantité de rémifentanil dans chaque flacon	Volume à ajouter pour dilution*	Volume final après dilution
25 µg/mL	1 mg	39 mL	40 mL
	2 mg	78 mL	80 mL
	5 mg	195 mL	200 mL
50 µg/mL	1 mg	19 mL	20 mL
	2 mg	38 mL	40 mL
	5 mg	95 mL	100 mL
250 µg/mL	5 mg	15 mL	20 mL
* Les quantités indiquées sont celles qui doivent être ajoutées après qu'ULTIVA a été reconstitué en solution de 1 mg/mL, comme indiqué au tableau 7 ci-dessus.			

Compatibilité avec d'autres agents thérapeutiques

ULTIVA s'est révélé être compatible avec le propofol injectable lorsqu'on l'administre dans un dispositif pour perfusion IV en cours. La compatibilité d'ULTIVA avec d'autres agents thérapeutiques n'a pas fait l'objet d'évaluation.

Incompatibilités

Des estérases non spécifiques des produits sanguins peuvent conduire à l'hydrolyse du rémifentanil en son métabolite, l'acide carboxylique. Par conséquent, il ne faut pas administrer ULTIVA avec du sang, du sérum ou du plasma dans la même tubulure IV.

Nota : Si la nature de la solution et du contenant le permettent, il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. Après reconstitution, le produit doit se présenter sous forme de liquide clair, incolore, dépourvu de toute particule de matière visible.

SURDOSAGE

Comme avec tout analgésique opioïde puissant, le surdosage se manifesterait par une extension des actions pharmacologiques d'ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil). Les signes et les symptômes prévisibles d'un surdosage incluent: l'apnée, la rigidité de la paroi thoracique, les convulsions, l'hypoxémie, l'hypotension et la bradycardie.

Dans les cas de surdosage avéré ou soupçonné, il faut cesser l'administration du rémifentanil, maintenir la perméabilité des voies aériennes, procéder à une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et maintenir une fonction cardiovasculaire appropriée. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un inhibiteur neuromusculaire ou un antagoniste des récepteurs opioïdes μ peut être nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée. On peut employer des liquides intraveineux et des agents vasopresseurs pour le traitement de l'hypotension, ainsi que d'autres mesures de soutien. Le glycopyrrolate ou l'atropine peuvent être utilisés pour le traitement de la bradycardie et (ou) de l'hypotension.

Un antagoniste des opioïdes tel que la naloxone peut être administré par voie intraveineuse comme antidote spécifique pour traiter la dépression respiratoire grave ou la rigidité musculaire. La durée de la dépression respiratoire après surdosage de rémifentanil ne devrait pas dépasser la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes, la naloxone. Le renversement des effets opioïdes peut conduire à l'apparition de douleur aiguë et d'hyperactivité sympathique.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil) est un agoniste des récepteurs opioïdes μ à début d'action et à effet de pointe rapides et à durée d'action ultracourte. L'activité du rémifentanil aux récepteurs opioïdes μ est inversée par les antagonistes des opioïdes comme la naloxone.

Les effets analgésiques du rémifentanil apparaissent et disparaissent rapidement. Son action et ses effets secondaires sont fonction de la dose et sont semblables à ceux des autres agonistes des récepteurs opioïdes μ . Chez l'humain, le rémifentanil a un demi-temps d'équilibre sang-cerveau rapide de 1 ± 1 minute (moyenne \pm ÉT) et un début d'action rapide. Les effets pharmacodynamiques du rémifentanil suivent de près les concentrations sanguines mesurées, permettant une corrélation directe entre la dose, les taux sanguins et la réponse. La concentration sanguine diminue de 50 % en 3 à 6 minutes après une perfusion d'une minute ou après une perfusion continue prolongée en raison de la distribution et de l'élimination rapides, quelle que soit la durée de l'administration du médicament. La récupération, après les effets produits par le rémifentanil, apparaît rapidement (dans les 5 à 10 minutes). L'atteinte de nouvelles concentrations à l'état d'équilibre se produit dans les 5 à 10 minutes après modification de la vitesse de perfusion. Lorsqu'on l'utilise comme composant pour l'anesthésie, on peut doser le rémifentanil rapidement selon la profondeur de l'anesthésie/analgésie désirée (comme l'exigent les variations du niveau de stress peropératoire, par ex.) en changeant la vitesse de perfusion continue ou en procédant à l'injection d'un bolus IV.

Pharmacodynamique

Hémodynamique

Chez des patients recevant une prémédication, puis soumis à l'anesthésie, des perfusions d'une minute de $< 2 \mu\text{g/kg}$ de rémifentanil ont provoqué une hypotension et une bradycardie dépendantes de la dose. Alors que des doses additionnelles $> 2 \mu\text{g/kg}$ (jusqu'à $30 \mu\text{g/kg}$) n'entraînent pas de diminutions de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle supplémentaires, la durée des variations hémodynamiques est accrue proportionnellement aux concentrations sanguines obtenues. Les effets hémodynamiques de pointe se produisent dans les 3 à 5 minutes après l'administration d'une dose unique de rémifentanil ou après une augmentation de la vitesse de perfusion. Le glycopyrrolate, l'atropine et les inhibiteurs

neuromusculaires vagolytiques atténuent les effets hémodynamiques liés au rémifentanil. Lorsqu'on le juge approprié, la bradycardie et l'hypotension peuvent être inversées par une diminution de la vitesse de perfusion du rémifentanil ou de la dose d'anesthésiques concomitants, ou par l'administration de liquides ou de vasopresseurs.

Respiration

Le rémifentanil occasionne une dépression respiratoire proportionnelle à la dose. À la différence des autres analogues du fentanyl, la durée d'action du rémifentanil à une dose donnée n'augmente pas avec l'accroissement de la durée d'administration, étant donné l'absence d'accumulation de médicament. Lorsqu'on a administré des doses de rémifentanil et d'alfentanil produisant le même niveau de dépression respiratoire, le rétablissement de la fonction respiratoire après des perfusions de trois heures a été plus rapide et moins variable avec le rémifentanil (voir la **figure 1**).

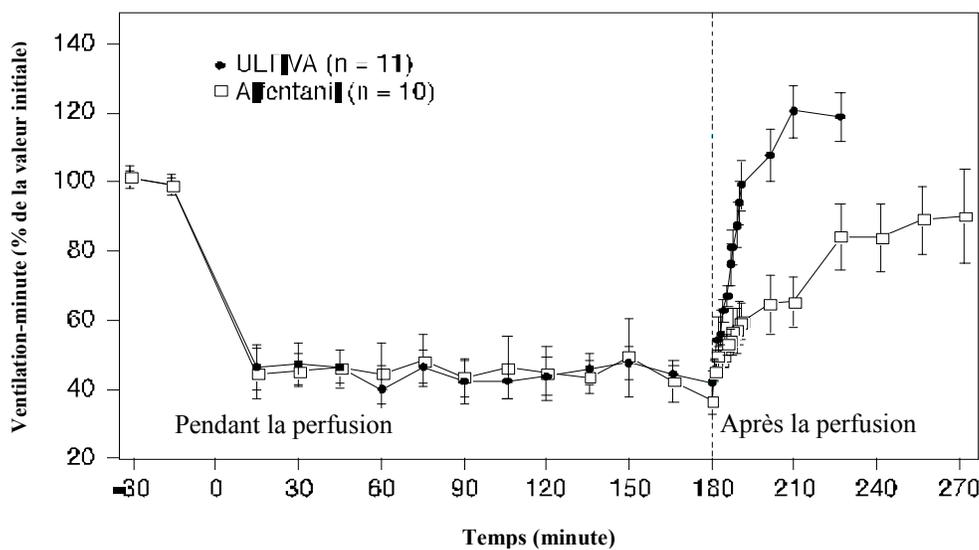


Figure 1: Rétablissement de la fonction respiratoire après des doses équivalentes* de rémifentanil et d'alfentanil en utilisant la ventilation minute stimulée par CO₂ chez des volontaires (± 1,5 ETM)

* Les doses équivalentes se réfèrent au niveau de dépression respiratoire

La respiration spontanée se produit à des concentrations sanguines de 4 à 5 ng/mL en l'absence d'autres anesthésiques; par exemple, après l'arrêt d'une perfusion de rémifentanil à raison de 0,25 µg/kg/min, ces concentrations sanguines seraient atteintes en 2 à 4 minutes. Chez des patients soumis à une anesthésie générale, la vitesse de récupération respiratoire dépend de l'anesthésique concomitant; N₂O < propofol < isoflurane.

Rigidité musculaire

Le rémifentanil peut provoquer une rigidité des muscles squelettiques qui est fonction de la dose administrée et à la vitesse d'administration. Le rémifentanil peut provoquer une rigidité de la paroi thoracique (incapacité de ventilation) après l'administration de doses uniques > 1 µg/kg sur une période de 30 à 60 secondes ou des vitesses de perfusion > 0,1 µg/kg/min; une rigidité musculaire périphérique peut se produire à des doses plus faibles. L'administration de doses < 1 µg/kg concurremment avec une perfusion continue de rémifentanil peut provoquer la rigidité de la paroi thoracique. L'administration préalable ou concomitante d'un hypnotique (propofol ou thiopental) ou d'un inhibiteur neuromusculaire peut atténuer le développement d'une rigidité musculaire. La rigidité musculaire excessive peut être traitée en diminuant la vitesse de perfusion de rémifentanil, en cessant la perfusion ou encore en administrant un inhibiteur neuromusculaire.

Libération d'histamine

Les dosages de l'histamine effectués chez des patients et des volontaires sains n'ont révélé aucune élévation des taux d'histamine plasmatique après l'administration de rémifentanil à des doses atteignant 30 µg/kg sur une période de 60 secondes.

Anesthésie

Le rémifentanil exerce une synergie avec l'activité des hypnotiques (propofol et thiopental), des anesthésiques en inhalation et des benzodiazépines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe

Aucune différence n'a été observée dans l'activité pharmacodynamique (mesurée à l'aide de l'EEG) du rémifentanil entre les hommes et les femmes.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration de doses IV sur une période de 60 secondes, les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanil se caractérisent par un modèle à trois compartiments avec une demi-vie de distribution rapide d'une minute, une demi-vie de distribution plus lente de 6 minutes et une demi-vie d'élimination finale de 10 à 20 minutes. Comme la composante d'élimination finale correspond à moins de 10 % de toute l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique-temps (ASC), la demi-vie biologique réelle du rémifentanil est de 3 à 10 minutes. Elle est semblable à la demi-vie de 3 à 10 minutes mesurée après l'arrêt des perfusions prolongées (jusqu'à 4 heures, voir la **figure 2**) et est en corrélation avec les temps de récupération observés cliniquement après des perfusions atteignant 12 heures. Les concentrations de rémifentanil sont proportionnelles à la dose administrée, et ce, dans toute la gamme de doses recommandées. Le comportement pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas modifié par la présence d'insuffisance rénale ou hépatique.

Distribution

Le volume initial de distribution (V_d) du rémifentanil est approximativement de 100 mL/kg et représente la distribution dans le sang et dans tous les tissus rapidement irrigués. Le rémifentanil est distribué par la suite dans les tissus périphériques avec un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 350 mL/kg. Ces deux volumes de distribution sont généralement en corrélation avec le poids corporel total (sauf dans le cas des personnes gravement obèses où la corrélation avec le poids corporel idéal [PCI] est meilleure). Le rémifentanil se lie à environ 70 % aux protéines plasmatiques. De ce pourcentage, environ les deux tiers se lient à l'acide alpha-1 glycoprotéine.

Métabolisme

Le rémifentanil est un opioïde métabolisé par des estérases. Une liaison ester instable rend ce composé susceptible d'hydrolyse par des estérases non spécifiques dans le sang et les tissus. Cette hydrolyse entraîne la production d'un métabolite d'acide carboxylique

(3-[4-méthoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phénylamino]-1-pipéridine]acide propanoïque), et représente la principale voie métabolique pour le rémifentanyl (> 95 %). Le métabolite d'acide carboxylique est essentiellement inactif (1/4 600 aussi puissant que le rémifentanyl chez le chien) et est par la suite excrété par les reins avec une demi-vie d'élimination d'environ 90 minutes. Le rémifentanyl n'est pas métabolisé par la cholinestérase plasmatique (pseudocholinestérase) et n'est pas métabolisé de façon appréciable par le foie ou les poumons.

Excrétion

La clairance du rémifentanyl chez les adultes jeunes et en bonne santé est d'environ 40 mL/min/kg. La clairance est généralement en corrélation avec le poids corporel total (sauf dans le cas des personnes gravement obèses où la corrélation avec le poids corporel idéal est meilleure). La forte clairance du rémifentanyl combinée à un volume de distribution relativement faible entraîne une courte demi-vie d'élimination d'environ 3 à 10 minutes (voir la **figure 2**). Cette valeur concorde avec le temps nécessaire pour que les concentrations sanguines ou au site d'action chutent de 50 % (demi-vie pertinente au contexte), soit environ 3 à 6 minutes. Contrairement aux autres analogues du fentanyl, la durée d'action n'augmente pas avec l'administration prolongée.

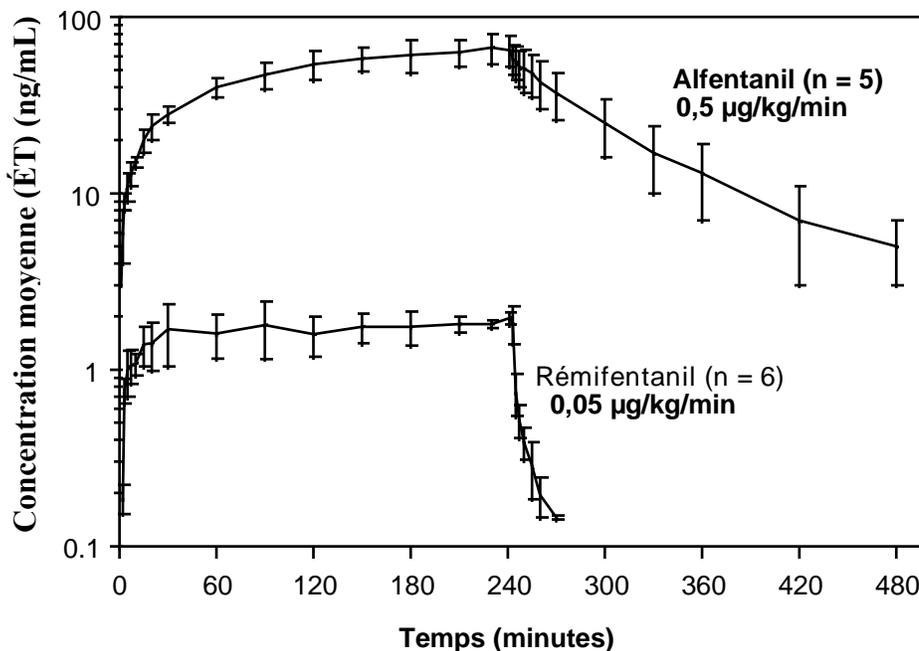


Figure 2 : Concentration moyenne (ÉT) par rapport au temps

Titrage à l'effet

L'élimination rapide du rémifentanyl permet d'individualiser la vitesse de perfusion sans avoir à

se préoccuper de la durée prolongée de l'anesthésie. En général, toutes les modifications de 0,1 µg/kg/min dans la vitesse de perfusion IV entraînent une modification de 2,5 ng/mL de la concentration sanguine du rémifentanil dans les 5 à 10 minutes suivantes. Chez les patients intubés seulement, on peut obtenir un nouvel état d'équilibre plus rapidement (dans les 3 à 5 minutes) en administrant un bolus de 1,0 µg/kg, conjointement avec une augmentation de la vitesse de perfusion.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

ULTIVA injectable doit être conservé entre 2°C et 25°C. Les solutions reconstituées et diluées d'ULTIVA (de 20 à 250 µg/mL) sont stables pendant 24 heures à la température ambiante pour toutes les solutions intraveineuses recommandées, sauf pour les solutions contenant du Ringer-lactate injectable (stables pendant 4 heures).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil est présenté comme suit :

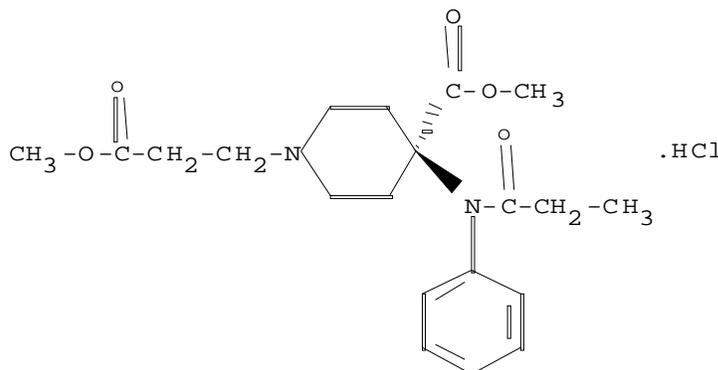
- Poudre de 1 mg de rémifentanil base lyophilisé en flacons de 3 mL (cartons de 5)
- Poudre de 2 mg de rémifentanil base lyophilisé en flacons de 5 mL (cartons de 5)
- Poudre de 5 mg de rémifentanil base lyophilisé en flacons de 10 mL (cartons de 5)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	chlorhydrate de rémifentanyl
Dénomination chimique :	acide-1-pipéridinepropanoïque, 4-(méthoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phénylamino] -, ester méthylique, monochlorhydrate
Formule moléculaire :	$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	412,9
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques:

Caractéristiques physiques : Solide, blanc à blanc cassé

pH et pKa :
pH (solution 1 % de médicament) = environ 5
pH (solution IV reconstituée) = 2,5 à 3,5
pKa = 7,07

Point de fusion : environ 205 °C

Solubilité :
150 mg/mL dans de l'eau non tamponnée et du dextrose à 5 % injectable USP
120 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP

Composition :

ULTIVA (chlorhydrate de rémifentanil) renferme 1 mg, 2 mg ou 5 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate) par flacon. Les ingrédients non médicinaux comprennent de la glycine (15 mg) et de l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

Les propriétés antinociceptives du rémifentanil ont été déterminées par le retrait de la queue d'un rongeur en réponse à une chaleur radiante douloureuse et par le retrait de la patte d'un chien par suite d'un pincement douloureux. La puissance observée du rémifentanil a été semblable à celle de l'alfentanil, du fentanyl et du sufentanil. L'antagonisme de l'antinociception par la naloxone a confirmé que cette réaction était produite par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes.

La durée de la réaction antinociceptive après l'administration intraveineuse de rémifentanil est fonction de la dose et est beaucoup plus courte que celle de l'alfentanil, du fentanyl ou du sufentanil. Il n'y a pas eu d'accumulation de rémifentanil lors d'administrations répétées ou prolongées.

Les études sur la liaison aux récepteurs ont confirmé que le rémifentanil présentait une sélectivité à l'égard des récepteurs opioïdes μ . Les valeurs de la CE_{50} du rémifentanil pour les récepteurs opioïdes μ , δ et κ ont été de 2,6 nM, 66 nM et 6,1 μ M respectivement. Dans des tissus isolés, le rémifentanil s'est révélé un puissant agoniste des récepteurs opioïdes μ dont les effets étaient renversés par l'antagoniste des récepteurs opioïdes μ , le naltrexone, mais non par les antagonistes des récepteurs opioïdes δ et κ , ICI 174864 et nor-binaltorphimine respectivement. Par conséquent, bien que le rémifentanil ait présenté une certaine affinité à l'égard des récepteurs opioïdes δ et κ lors d'essais sur la liaison, l'efficacité intrinsèque est insuffisante pour produire une activation significative de ces récepteurs.

Les effets secondaires produits par le rémifentanil sont caractéristiques de ceux des agonistes des récepteurs opioïdes μ (une bradycardie et une hypotension qui sont fonction de la dose), mais ils sont de plus courte durée que ceux des autres opioïdes. Ces effets hémodynamiques peuvent réduire les risques cardiovasculaires et peuvent être responsables de l'amélioration de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle constatée durant la réponse au stress peropératoire lié à la chirurgie et à l'anesthésie.

Pharmacocinétique

La fraction ester méthylique d'acide propanoïque du rémifentanyl est rapidement hydrolysée par des estérases présentes dans le sang et les tissus pour produire l'acide carboxylique du rémifentanyl (et aussi son principal métabolite). Après perfusion de rémifentanyl, les données pharmacocinétiques chez le chien sont linéaires entre 0,4 µg/kg/min et la vitesse maximale administrée, soit 40 µg/kg/min. Le comportement pharmacocinétique du rémifentanyl chez le chien beagle, ainsi que son métabolisme et son excrétion chez la souris, le rat, le lapin et le chien sont semblables à ceux observés chez l'humain. Après administrations répétées, le rémifentanyl ne s'est accumulé dans aucune des espèces animales étudiées.

L'élimination se fait principalement par l'urine chez toutes les espèces soumises aux essais toxicologiques, tout comme chez l'humain. Exception faite de l'acide carboxylique du rémifentanyl, le seul autre métabolite décelé dans l'urine ou les fèces des souris, des rats ou des chiens a été le produit de la N-déalkylation sur le cycle pipéridine. Ce métabolite représentait moins de 2 % de la dose chez toutes les espèces animales.

Environ 16 à 18 % de la clairance corporelle totale du rémifentanyl est effectuée dans le foie, les reins, le sang, le cerveau, les poumons et surtout dans les muscles (5 à 9 %). Le foie et les reins ne contribuent que pour 0 à 3 % de la clairance. Cela semble indiquer qu'une insuffisance hépatique ou rénale chez l'humain n'aurait que peu d'influence sur la clairance du rémifentanyl.

Le rémifentanyl était lié à environ 70 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'acide alpha-1 glycoprotéine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les doses maximales non létales (DMNL) observées chez les animaux (et les multiples de la dose clinique correspondants) lors des études de toxicité aiguë sont les suivantes :

Espèce/sexe	DMNL en mg/kg	Multiple de la dose clinique^a
Souris mâle	84	42,000
Souris femelle	70	25,000
Rat mâle	5	2,500
Rate	7,5	3,750
Chien et chienne	80	40,000

^a Basé sur la dose maximale en bolus recommandée chez l'humain (2 µg/kg)

Dans toutes les études, le rémifentanyl a entraîné les signes prévus d'intoxication aux agonistes des récepteurs opioïdes µ lorsqu'on l'a administré en fortes doses uniques par bolus intraveineux à des souris, à des rats et à des chiens non ventilés. Dans les études portant sur le rat et la souris, aucune modification macroscopique ou microscopique n'a pu être attribuée à l'administration du rémifentanyl. Des microhémorragies cérébrales provoquées par l'hypoxie ont été observées chez

le chien, mais ces réactions n'étaient plus perceptibles chez les chiens sacrifiés 14 jours après l'administration, ce qui semble indiquer que l'effet est réversible.

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie d'administration	Dose	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Perfusion IV continue	jusqu'à 5 µg/kg/min	2 semaines	↓ consommation alimentaire et gain pondéral, ↓ grains de zymogène des cellules pancréatiques acineuses, ↑ glucose sérique
	Bolus IV	jusqu'à 2,5 mg/kg/ jour	4 semaines	↓ poids absolu et relatif des épидидymes
Chien	Perfusion IV continue	jusqu'à 0,25 µg/kg/min	2 semaines	↓ consommation alimentaire et gain pondéral
	Bolus IV	jusqu'à 40 mg/kg/jour*	4 semaines	microhémorragies cérébrales
	Bolus intrathécal	100-1600 µg**	19 jours	agitation, douleur, ↑ fréquence cardiaque et tension artérielle, dysfonction des membres postérieurs
<p>* La dose a été réduite à 1,0 mg/kg/jour au jour 5 en raison de la gravité des signes cliniques. ** La dose initiale a été doublée chaque jour jusqu'à 1600 µg, après quoi la dose maximale tolérée (800 µg) a été administrée chaque jour pendant 14 jours.</p>				

Le profil toxicologique du rémifentanyl est similaire à celui que l'on pourrait attendre d'un puissant agoniste des récepteurs opioïdes μ . On a observé des signes cliniques d'intoxication opioïde tant chez le rat que chez le chien. Dans certains cas, la dépression respiratoire a entraîné la mort. L'incidence de convulsions cloniques augmentait parallèlement au nombre de jours d'administration chez les deux espèces dans les études sur l'administration par bolus pendant 4 semaines.

Dans l'étude sur l'administration par bolus pendant 4 semaines chez le rat, on a observé de légères réductions du poids absolu et relatif des épидидymes à la dose de 2,5 mg/kg/jour, ainsi que la présence de cellules épithéliales détachées dans les canaux épидидymaires à des doses de 0,25, 1,0 et 2,5 mg/kg/jour. Ces observations ne permettent pas de prévoir les effets chez l'humain, pour qui l'exposition clinique est brève et les doses sont relativement faibles.

La perfusion continue de rémifentanyl chez le rat a été associée avec une augmentation réversible (jusqu'à 54 %) du taux de glucose sérique. Les analyses microscopiques ont permis de déceler uniquement une diminution réversible des grains de zymogène des cellules pancréatiques acineuses chez les animaux recevant des doses moyennes et élevées.

On a observé des hémorragies cérébrales microscopiques dans les régions mésencéphaliques chez les chiens recevant des doses de 0,03 et 0,05 mg/kg (au moins 15 fois la dose maximale par bolus recommandée chez l'humain, soit 2 µg/kg). Ces hémorragies, que l'on croit attribuables à l'hypoxie, étaient réversibles. Des études additionnelles sur des chiens ventilés ont démontré qu'une ventilation adéquate éliminait l'occurrence des microhémorragies, ou en réduisait l'incidence à un degré inférieur à celui observé chez les chiens ne recevant qu'une solution saline.

Lors d'études comparatives sur des doses uniques et des doses répétées administrées à des chiens non ventilés, l'injection intraveineuse en bolus d'alfentanil à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg a entraîné des hémorragies cérébrales microscopiques morphologiquement identiques, ce qui confirme qu'un tel effet n'est pas spécifique au rémifentanil.

L'administration intrathécale de rémifentanil chez le chien a provoqué une dysfonction des membres postérieurs, ainsi qu'une augmentation de l'agitation et de la douleur. À la suite de l'administration intrathécale par bolus de l'excipient à base de glycine (sans le principe actif rémifentanil), l'examen clinique a permis d'observer de l'agitation et de la douleur, mais l'examen microscopique n'a révélé aucune preuve de lésions aux tissus. On croit que ces effets sont attribuables à l'excipient à base de glycine. Compte tenu des meilleures propriétés tampon du sang, de la dilution plus rapide et de la faible teneur en glycine d'ULTIVA, ce résultat n'est pas cliniquement pertinent dans le cas de l'administration intraveineuse d'ULTIVA.

Reproduction et tératologie

On n'a relevé aucun effet secondaire sur l'accouplement des rats et des rates, ni sur la fertilité des rates. On a noté une baisse de l'indice de fertilité mâle (nombre de grossesses/nombre de rats s'étant accouplés), probablement attribuable à la réduction du poids des testicules et des épидидymes, et à la plus forte incidence de lésions macroscopiques et de modifications microscopiques dans ces organes. Toutefois, ces modifications ont été observées uniquement après une exposition prolongée à des doses relativement élevées de rémifentanil et ne sont pas pertinentes pour l'utilisation clinique.

Dans des études sur l'organogénèse chez le rat et le lapin, on n'a pas pu établir de lien entre le rémifentanil et des anomalies de développement du fœtus. La toxicité maternelle a été jugée responsable du faible poids des fœtus de rats, de même que de deux avortements, d'incidences accrues de résorptions fœtales et d'une incidence accrue, chez le fœtus du lapin, d'une variation squelettique caractérisée par la présence de plus de 12 paires de côtes.

Les études sur le transfert placentaire et l'excrétion dans le lait maternel ont démontré que les petits étaient exposés au rémifentanil ou à ses métabolites pendant leur croissance et leur développement.

RÉFÉRENCES

Ces références ne visent qu'à appuyer les indications approuvées dans la monographie, même si des indications qui ne sont pas approuvées peuvent être mentionnées dans quelques-unes des références énumérées.

1. AMIN HM, SOPCHAK AM, ESPOSITO BF, GRAHAM CL, BATENHORST RL, CAMPORESI EM. Naloxone reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanil. *Anesthesiology* 1993;79(3A):A1203.
2. Dershwitz M, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Hoke JF, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease compared with normal subjects. *Anesthesiology* 1994;81:A377.
3. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short action opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79(5):881-92.
4. Fragan RJ. Implications of the use of remifentanil on patient outcomes. *Eur J Anesth* 1995;12(10):75-6.
5. Glass PSA. Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anesth* 1995;12(10):73-4.
6. Hoke JF, Muir KT, Glass PSA, Shlugman D, Rosow CE, Derschwitz M, Michalowski P. Pharmacokinetics (PK) of remifentanil (R) and its metabolite (GR90291) in subjects with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57(2):1-55.
7. James MK. Remifentanil and anaesthesia for the future. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3(4):331-40.
8. Kapila A, Lang E, Glass P, Sebel P, Shlugman D, Hill A, Wood M, Batenhorst R, Goodman D. MAC reduction of isoflurane by remifentanil. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A378.
9. Marton JP, Hardman HD, Kamiyama Y, Donn KH, Glass PSA. Analgesic efficacy of single escalating doses of G187084B administered intravenously to healthy male volunteers. *Anesthesiology* 1991;75:A378.
10. Minto CF, Schinder THW, Cohane CA, Gambus PH, Lemmens H, Shafer SL. The hemodynamic effects of remifentanil in volunteers over 70 years. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A11.

11. Monk TG, Batenhorst RL, Folger WH, Kirkham AJT, Lemon DJ, Martin KJ, Venker DC. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous narcotic anaesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:S293.
12. Robinson C, Castaher J. Remifentanil hydrochloride. *Drugs of the future* 1994;19(12):1088-92.
13. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80:990-3.
14. Shlugman D, Dufore S, Dershwitz M, Michalowski P, Hoke J, Muir KT, Dosow C, Glass PSA. Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal impairment compared to matched controls. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A1417.
15. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903.
16. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996;52(3):417-27.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

**^NULTIVA[®]
(chlorhydrate de rémifentanil)**

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la «monographie du produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ^NULTIVA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ^NULTIVA. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ULTIVA est un analgésique utilisé avant et (ou) pendant la chirurgie.

Comment agit ce médicament :

ULTIVA atténue la douleur pendant la chirurgie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ULTIVA ne doit pas être administré :

- aux personnes qui sont allergiques au rémifentanil;
- aux femmes enceintes ou qui allaitent.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de rémifentanil.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Glycine, acide chlorhydrique, eau stérile pour préparations injectables.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de subir une chirurgie, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou allaitez;
- vous êtes allergique au rémifentanil.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre ULTIVA, informez votre médecin de tout autre médicament que vous prenez, notamment :

- certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]),
- des benzodiazépines (Valium, Versed),
- des opioïdes (morphine, codéine).

Ils pourraient interagir avec ULTIVA.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose appropriée est déterminée par un médecin formé dans l'administration d'analgésiques et en anesthésie générale.

EFFETS SECONDAIRES — MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires courants comprennent : la dépression respiratoire, la rythme cardiaque lent, l'hypotension et la rigidité des muscles squelettiques. Votre anesthésiste sait quelles mesures prendre durant la chirurgie, le cas échéant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre anesthésiste si vous éprouvez un ou plusieurs des effets secondaires suivants après la chirurgie :

- Nausées
- Hypotension
- Vomissements
- Rigidité musculaire
- Rythme cardiaque lent
- Frissons
- Fièvre
- Étourdissements
- Troubles visuels
- Maux de tête
- Dépression respiratoire
- Arrêt momentané de la respiration
- Démangeaisons
- Rythme cardiaque rapide
- Douleur postopératoire
- Hypertension
- Agitation
- Hypoxie

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par ULTIVA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS

Par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Numéro de téléphone sans frais : 1-866-234-2345
Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
Site Web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Poste :
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en en faisant la demande à Corporation AbbVie en appelant au 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : Le 2 novembre 2012.