

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR
LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT**

^NRÉMIFENTANIL POUR INJECTION

Fioles de 1 mg et de 2 mg de rémifentanil
Poudre lyophilisée pour injection
Stérile

Composant opioïde pour l'anesthésie

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 2 janvier 2019

Numéro de contrôle : 221336

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ	30
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	35
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS	41

N^o RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Fioles de 1 mg ou de 2 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate)	Glycine Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) est indiqué pour l'administration IV comme analgésique pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale lors d'interventions chez les patients hospitalisés ou non.

En raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité et l'efficacité, le 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.

Personnes âgées (> 65 ans)

Pour les détails, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Dose recommandée et ajustement posologique.

Enfants (< 18 ans)

RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

En raison de la présence de glycine dans la préparation, le RÉMIFENTANIL POUR

INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) est contre-indiqué pour l'administration épidurale ou intrathécale.

- Hypersensibilité au chlorhydrate de rémifentanil, principe actif de ce médicament, aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient entrant dans la composition de ce produit. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.
- Occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex. occlusion ou sténose intestinales) ou toute affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex. iléus quelconque).
- Abdomen aigu présumé (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguës).
- Douleur légère pouvant être soulagée par d'autres analgésiques.
- Asthme bronchique aigu ou grave, maladie pulmonaire obstructive chronique ou état de mal asthmatique.
- Dépression respiratoire aiguë, hausse du taux sanguin de dioxyde de carbone ou cœur pulmonaire.
- Alcoolisme aigu, delirium tremens ou troubles convulsifs.
- Grave dépression du SNC, augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou traumatisme crânien.
- Prise d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (actuelle ou dans les 14 jours précédant ce traitement).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions d'emploi

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes, même aux doses recommandées, et compte tenu du risque de surdosage et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit être administré que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex. analgésiques non opioïdes) ne sont pas inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION comporte un risque de toxicomanie, d'abus et

de mésusage susceptible d'entraîner un surdosage et la mort. Par conséquent, avant de prescrire du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, il faut évaluer le risque chez chaque patient particulier, puis surveiller régulièrement l'apparition de ces comportements ou états (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être conservé dans un endroit sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSAGE

L'utilisation du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut occasionner une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou fatale. L'exposition du bébé *in utero* ou par le biais du lait maternel peut entraîner un risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les signes de dépression respiratoire doivent être surveillés, en particulier lors de l'amorce du traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ainsi qu'après toute augmentation de la posologie. Il faut en outre informer les patients quant aux risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment le risque de surdosage mortel.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle ne fût-ce que d'une seule dose de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut entraîner un surdosage mortel de chlorhydrate de rémifentanil, en particulier chez les enfants.

Syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, situation susceptible de menacer le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions avec l'alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être évitée, sous peine d'effets additifs dangereux causant des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver l'administration concomitante de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces.
- Limiter la posologie et la durée du traitement au minimum requis.
- Surveiller les signes et symptômes de dépression respiratoire ou de sédation.

Généralités

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit être prescrit que par des personnes

qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris à l'aide d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avertis de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, sans quoi le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort, peut augmenter.

Une hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation additionnelle de la dose de chlorhydrate de rémifentanil peut survenir à des doses particulièrement élevées. Le cas échéant, il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de rémifentanil ou de changer d'opioïde.

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

Les perfusions continues de rémifentanil doivent être effectuées uniquement avec un appareil à perfusion. **L'administration en bolus IV ne doit être effectuée que chez les patients intubés durant le maintien de l'anesthésie générale.** Pour l'induction de l'anesthésie chez les patients non intubés, on peut administrer une dose unique de rémifentanil d'au maximum 1 µg/kg, sur une période de 30 à 60 secondes.

L'interruption de la perfusion de rémifentanil entraîne une disparition rapide de l'effet du médicament. En effet, vu la clairance rapide du médicament et l'absence d'accumulation, les effets analgésiques et la dépression respiratoire se dissipent dès qu'on cesse l'administration de rémifentanil aux doses recommandées. Toutefois, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants, une dépression respiratoire différée peut survenir jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil chez certains patients. Avant d'interrompre la perfusion de rémifentanil, il faut d'abord établir une analgésie postopératoire appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le rémifentanil doit être injecté dans une tubulure IV, à proximité de la canule veineuse ou aux abords de celle-ci. Une fois l'administration terminée, on doit retirer ou rincer la tubulure IV, afin d'éviter toute administration ultérieure involontaire de rémifentanil. **En effet, la présence de rémifentanil résiduel consécutive à un rinçage inapproprié de la tubulure IV a été associée à l'apparition d'une dépression respiratoire, d'apnée et de rigidité musculaire lors de l'administration de liquides additionnels ou de médicaments par la même tubulure IV.**

Le rémifentanil étant associé à l'apparition d'apnée et de dépression respiratoire, il ne doit être administré que dans une salle équipée de tout le matériel nécessaire pour la surveillance et le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. On doit par ailleurs s'assurer d'avoir à portée de la main le matériel nécessaire à la réanimation et à l'intubation, de même que de l'oxygène et un antagoniste des opioïdes.

Le rémifentanil ne doit être administré que par des personnes spécialement formées dans l'utilisation des anesthésiques, de même dans la reconnaissance et le traitement des effets secondaires des opioïdes puissants, formation qui comprend non seulement la réanimation cardiorespiratoire des patients dans le groupe d'âge traité, mais également l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies respiratoires ainsi que la ventilation assistée.

Le rémifentanil peut entraîner une rigidité plus ou moins prononcée des muscles du squelette, dépendamment de la dose utilisée et de la vitesse d'administration. Ainsi l'administration de doses uniques de $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ sur une période de 30 à 60 secondes peut-elle provoquer une rigidité de la paroi thoracique (incapacité de ventilation), tout comme, d'ailleurs, l'administration d'une perfusion de $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. L'administration de doses uniques $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ peut également entraîner une rigidité de la paroi thoracique si elle a lieu pendant une perfusion continue de rémifentanil.

La rigidité musculaire produite par le rémifentanil doit être traitée en fonction de l'état clinique du patient. Si elle survient durant l'induction de l'anesthésie, elle doit être traitée par l'administration d'un bloqueur neuromusculaire et des agents d'induction concomitants.

En raison du risque d'inactivation par les estérases non spécifiques contenues dans les produits sanguins, le rémifentanil ne doit pas être administré avec du sang, du sérum ou du plasma dans la même tubulure IV.

Les signes vitaux et l'oxygénation doivent faire l'objet d'une surveillance constante durant l'administration du rémifentanil.

Des cas de conscience intraopératoire ont été signalés chez des patients de moins de 55 ans ayant reçu du rémifentanil en concomitance avec une perfusion de propofol à raison de $\leq 75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Par conséquent, l'administration de propofol à une vitesse de perfusion inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ n'est pas recommandée avec le rémifentanil dans le cas d'une anesthésie intraveineuse totale chez des patients de moins de 55 ans.

Abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, le rémifentanil est un médicament qui présente des risques d'abus ou de mésusage pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Avant de prescrire un opioïde, il faut évaluer le risque clinique d'abus ou de toxicomanie chez tous les patients. Les signes de mésusage ou d'abus doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients qui reçoivent des opioïdes.

Les opioïdes, comme le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, doivent être utilisés avec une grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, de consommation abusive de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Système cardiovasculaire

L'administration de chlorhydrate de rémifentanil peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par l'hypovolémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que phénothiazines ou autres tranquillisants, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs tricycliques ou anesthésiques généraux. Chez ces patients, on doit surveiller les signes d'hypotension au début du traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et lorsqu'on en augmente la posologie.

L'utilisation de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être évitée en présence de choc circulatoire, car elle peut causer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'injection intraveineuse rapide d'analgésiques opioïdes augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire, aussi cette manœuvre doit-elle être évitée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'utilisation répétée de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique ainsi qu'un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. La tolérance et la dépendance physique peuvent survenir avec l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en soi des signes de troubles toxicomaniaques ou d'abus.

La dose du médicament doit être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour la prise en charge de la douleur. Des symptômes de sevrage pourraient survenir après une interruption soudaine du traitement ou après l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes qui peuvent être associés à une interruption brusque de l'administration d'analgésiques opioïdes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Emploi pour le traitement de la toxicomanie ou de l'alcoolisme

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas un opioïde approuvé pour le traitement des

troubles de toxicomanie. Chez les personnes présentant une dépendance aux médicaments ou à l'alcool, que celle-ci soit active ou que le patient soit en rémission, son usage est destiné au soulagement des douleurs nécessitant un analgésique opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont davantage exposés au risque d'assuétude au RÉMIFENTANIL POUR INJECTION; on doit donc faire preuve de grande prudence et de vigilance, afin d'atténuer les risques potentiels.

Effets gastro-intestinaux

Le chlorhydrate de rémifentanil et les autres opioïdes morphiniques diminuent la motilité intestinale. Le chlorhydrate de rémifentanil peut obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique de l'abdomen aigu (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du rémifentanil n'est pas modifié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave, mais comme ces patients peuvent être légèrement plus sensibles à la dépression respiratoire provoquée par le médicament, ces derniers doivent être surveillés de près, et la dose de rémifentanil doit être individualisée.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes présente les caractéristiques suivantes : irritabilité, hyperactivité et structure du sommeil perturbée, cris aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date de la dernière prise et de la quantité utilisée lors de la dernière dose prise par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas recommandée durant la grossesse sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels surpassent les risques. Une surveillance particulière des signes de SSN est recommandée en cas d'utilisation chez une femme enceinte.

Neurologie

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le chlorhydrate de rémifentanil doit être utilisé avec prudence et en doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques agissant sur le SNC et autres dépresseurs du SNC. Il peut en

résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que la réponse à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC soit connue. L'utilisation d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites) peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de les prescrire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et alcool ne doivent pas être pris ensemble, car cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs des opioïdes sur la respiration ainsi que sur leurs effets subjectifs. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs du chlorhydrate de rémifentanil sur la respiration et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent augmenter considérablement en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée par un traumatisme. Du reste, le chlorhydrate de rémifentanil peut produire divers effets indésirables — p. ex. confusion, myosis, vomissements — qui masquent l'évolution clinique des patients ayant un traumatisme crânien. Le chlorhydrate de rémifentanil doit donc être utilisé avec extrême prudence chez ces patients, et uniquement si son emploi est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire en vue de soulager la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre intervention visant à soulager la douleur ne doivent pas recevoir de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION dans les 24 heures qui précèdent l'intervention, ni durant la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à la voie orale s'il y a lieu. Par la suite, si le patient doit poursuivre le traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION après son rétablissement, il faut lui administrer une nouvelle posologie adaptée à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes doit être considéré en fonction du tableau clinique.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par un professionnel de la santé possédant une formation et une expérience adéquates (p. ex. un anesthésiste).

Il a été démontré que le chlorhydrate de rémifentanil et les autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, en particulier après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Après une intervention chirurgicale, il faut surveiller l'apparition de toute diminution de la motilité intestinale chez les patients sous opioïdes et, le cas échéant, recourir aux mesures de soutien standard.

Utilisation en chirurgie cardiovasculaire

L'expérience clinique concernant l'administration de rémifentanil à des personnes subissant une chirurgie cardiaque se limitant aux pontages aorto-coronariens, on ne dispose pas de données suffisantes pour établir des recommandations posologiques.

Utilisation en neurochirurgie

En raison du nombre limité de patients ayant fait l'objet d'études, on ne dispose pas de données suffisantes pour établir des recommandations posologiques.

Perturbations psychomotrices

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Les patients doivent donc en être avertis. On doit également les prévenir des effets combinés en cas d'administration du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs-hypnotiques et l'alcool.

Fonction rénale

Le profil pharmacodynamique/pharmacocinétique du rémifentanil n'étant pas modifié chez les

patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 10 mL/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces sujets.

Chez les patients anéphriques, la demi-vie du métabolite désestérifié passe de 90 minutes à environ 30 heures. Ce métabolite — un acide carboxylique — est cependant éliminé par hémodialyse, son taux d'extraction étant d'environ 30 %.

Fonction respiratoire

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave potentiellement mortelle ou fatale ont été signalés par suite de l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. Selon l'état clinique du patient, la prise en charge d'une dépression respiratoire peut comprendre une observation rapprochée, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes. Le chlorhydrate de rémifentanil doit être employé avec une extrême prudence chez les patients qui présentent une diminution importante de leur réserve respiratoire ou encore une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistantes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépression respiratoire grave potentiellement mortelle ou fatale peut survenir en tout temps, mais c'est au moment où le traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ou d'une augmentation posologique.

La probabilité de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus élevée chez les personnes âgées, cachectiques ou affaiblies que chez les patients plus jeunes en bonne santé, car la pharmacocinétique et la clairance du produit peuvent être altérées chez ces dernières.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. En effet, une surestimation de la dose de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, lors de la substitution de cet agent à un autre opioïde, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose. On envisagera donc, si possible, l'utilisation d'analgésiques non opioïdes chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Groupes vulnérables et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Emploi chez les patients atteints d'une affection pulmonaire chronique : Même aux doses thérapeutiques habituelles, l'administration de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut diminuer la pulsion respiratoire jusqu'à la survenue d'une apnée chez les patients atteints d'une pneumopathie obstructive chronique importante ou d'un cœur pulmonaire, ainsi que chez ceux qui présentent une diminution substantielle de la réserve pulmonaire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante. On doit donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire de près chez ces patients, surtout au début du traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, et lors d'une augmentation de la posologie. Si possible, on envisagera l'utilisation d'analgésiques non opioïdes. L'emploi du RÉMIFENTANIL POUR

INJECTION est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune activité analgésique résiduelle ne subsiste après 5 à 10 minutes suivant l'arrêt de l'administration du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil). Toutefois, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants, une dépression respiratoire peut survenir jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil chez certains patients. On doit donc continuer à surveiller le patient pendant la période postopératoire — comme on le fait habituellement —, afin de s'assurer qu'il récupère adéquatement, sans stimulation. En cas d'intervention chirurgicale à la suite de laquelle les patients éprouvent généralement de la douleur, on veillera à administrer un autre analgésique avant d'interrompre l'administration du rémifentanil.

Des cas de bradycardie ont été signalés avec le rémifentanil, manifestation qui répond à l'administration d'éphédrine ou d'anticholinergiques tels que l'atropine ou le glycopyrrolate.

Populations et cas particuliers

Groupes vulnérables : Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être administré avec précaution chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, et en doses réduites chez les patients affaiblis ou atteints d'insuffisance respiratoire grave, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte, mais comme le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION traverse la barrière placentaire, cet agent ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf si le médecin est d'avis que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

L'utilisation prolongée d'un opioïde durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Données de pharmacovigilance**). Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas interrompre le traitement brusquement, sans quoi des complications de la grossesse, telles que fausse couche ou mortinatalité, pourraient survenir. Pour éviter tout effet secondaire grave chez le fœtus, la réduction de la posologie doit être effectuée graduellement et sous surveillance médicale.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent

Puisque les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils se retrouvent dans le lait maternel, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être utilisé durant le travail, l'accouchement ou l'allaitement, sauf si le médecin est d'avis que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. Une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut survenir chez le nourrisson si la mère reçoit des opioïdes pendant l'accouchement. Le médecin devrait

donc avoir aisément accès à de la naloxone — agent qui permet de contrecarrer les effets des opioïdes — s'il emploie du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION chez ces patientes.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de rémifentanil pour injection n'ayant pas été étudiées chez les enfants, l'emploi de ce produit n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence, amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique et augmenter la posologie lentement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Personnes âgées**).

La clairance du rémifentanil est plus faible (d'environ 25 %) chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les jeunes adultes (d'environ 25 ans). Cependant, une fois l'administration de rémifentanil interrompue, les concentrations sanguines chutent aussi rapidement chez les aînés que chez les jeunes adultes. En ce qui a trait à l'activité pharmacodynamique du produit toutefois, celle-ci augmente avec l'âge, comme en témoigne la CE₅₀ eu égard à l'apparition d'ondes delta sur l'électroencéphalogramme (ÉEG). En effet, chez les personnes âgées, la valeur de la CE₅₀ observée pour ce paramètre est 50 % plus faible que celle observée chez de jeunes volontaires (d'environ 25 ans) en bonne santé. Considérant cela, on recommande de réduire la dose initiale recommandée de moitié chez les personnes âgées, puis de l'augmenter progressivement en fonction des besoins individuels du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients atteints d'obésité morbide

Comme dans le cas de tout autre opioïde puissant, la prudence s'impose lors de l'administration de rémifentanil à des patients qui présentent une obésité morbide en raison des modifications physiologiques de l'appareil cardiovasculaire et de l'appareil respiratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients de classe ASA III ou IV

Les données dont on dispose pour cette population sont limitées, car seuls 65 patients de classe III et 1 patient de classe IV ont permis d'en recueillir. Toutefois, comme on peut s'attendre à ce que les effets hémodynamiques des opioïdes puissants soient plus prononcés chez ces patients, on doit faire preuve de prudence si l'on utilise le rémifentanil chez un patient de classe ASA III ou IV. On recommande donc de réduire la dose initiale et d'ajuster les doses subséquentes de manière à obtenir l'effet désiré.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) produit des effets caractéristiques des agonistes des récepteurs μ , tels que la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypotension et la rigidité musculaire. Ces effets secondaires se dissipent en quelques minutes si l'on interrompt la perfusion du rémifentanil ou qu'on en diminue la vitesse. Pour la prise en charge de ces réactions, consulter les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les renseignements sur les effets secondaires du rémifentanil proviennent d'études cliniques contrôlées qui ont été menées dans le cadre d'interventions chirurgicales de durée et de nature diverses pratiquées chez des populations présentant diverses caractéristiques, dont la présence d'une maladie sous-jacente, et dans lesquelles différents agents anesthésiques et prémédications ont été utilisés.

Environ 2492 patients ont été exposés au rémifentanil lors des études cliniques contrôlées. La fréquence des effets secondaires survenus lors d'anesthésies générales au cours desquelles les patients ont reçu du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION en doses recommandées est présentée dans le **tableau I**.

Chez les patients âgés (> 65 ans), la fréquence des cas d'hypotension est plus élevée, tandis que les nausées et les vomissements sont moins fréquents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

D'après les données d'une analyse du risque cardiaque provenant d'études sur l'anesthésie générale menées chez des patients non cardiaques, l'emploi du rémifentanil chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaque (c.-à-d. > 65 ans, utilisation concomitante d'un médicament pour le cœur) est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension que l'emploi des agents de comparaison (27 % c. 12 % respectivement).

Tableau I — Effets secondaires de fréquence ≥ 1 % observés dans les études sur l'anesthésie générale avec des doses recommandées de rémifentanil*

Effet secondaire	Induction/Entretien		Après l'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 de la vue	0	0	24 (3 %)	14 (3 %)
Céphalées	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 %)

* Les doses de rémifentanil ne sont pas toutes équipotentes par rapport à l'opioïde de comparaison.

L'administration de doses de rémifentanil supérieures aux doses recommandées (c.-à-d. de doses $> 1 - 20 \mu\text{g}/\text{kg}$) s'est accompagnée d'une fréquence plus élevée de certains effets indésirables : rigidité musculaire (37 %), bradycardie (12 %), hypertension (4 %) et tachycardie (4 %).

** Comprend les cas de rigidité de la paroi thoracique (5 %). La fréquence globale de cas de rigidité musculaire chute sous les 1 % si le rémifentanil est administré en concomitance avec un hypnotique d'induction ou après l'administration d'un tel agent.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui n'ont jamais reçu d'opioïdes. La sédation est en partie due au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La plupart des patients acquièrent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes au bout de trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ils n'auront besoin d'aucun traitement si ce n'est de paroles rassurantes. Si la sédation est encore excessive après quelques jours, on doit réduire la dose d'opioïdes et examiner les autres causes possibles. Certaines de ces causes sont l'administration concomitante d'un dépresseur du SNC, le dysfonctionnement hépatique ou rénal, les métastases cérébrales, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il faut réduire la dose, on pourra l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Étourdissements et manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis; ces symptômes peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire courant au début d'un traitement par un analgésique opioïde; on croit qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone chimioréceptrice de déclenchement, par la stimulation du système vestibulaire et par le

ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un certain temps lorsque le traitement est administré de façon continue. On doit toujours envisager de prescrire un antiémétique lorsque l'on commence à administrer un traitement par un opioïde pour soulager la douleur chronique. Chez les patients cancéreux, il faut exclure les autres causes possibles de nausées, dont les suivantes : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, invasion tumorale du plexus cœliaque et utilisation concomitante de médicaments ayant des propriétés émétogènes. Des nausées qui persistent malgré une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique provoquée par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement chronique par des agents favorisant la motilité gastro-intestinale.

Constipation : Presque tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière finissent par être constipés. Dans certains cas, la constipation donne lieu à un fécalome, en particulier chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit. Il est donc essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'établir un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement au long cours par un opioïde. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Étant donné qu'un fécalome peut se manifester par une incontinence fécale par trop plein, on doit exclure la présence de constipation chez les patients sous opioïdes avant d'entreprendre un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous, au nombre desquels figurent ceux signalés, indépendamment de tout lien de cause, dans les essais cliniques sur le chlorhydrate de rémifentanil, sont des effets peu courants des analgésiques opioïdes.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés dans les essais cliniques

Les autres effets indésirables, signalés moins fréquemment (< 1 %), comprennent la constipation et la sédation.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

De très rares cas de réactions allergiques, comprenant l'anaphylaxie, ont été signalés chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de rémifentanil en concomitance avec un ou plusieurs autres agents anesthésiques.

La toux comme effet indésirable induit par le fentanyl, le sufentanil, le rémifentanil et l'alfentanil est documentée dans la littérature médicale pertinente.

Les rapports post-commercialisation décrivent des patients qui présentent des symptômes évocateurs du syndrome de la sérotonine ou du diagnostic de ce syndrome après l'usage concomitant du rémifentanil avec un médicament sérotoninergique comme un inhibiteur sélectif du recaptage de sérotonine ou un inhibiteur sélectif du recaptage de la norépinéphrine (voir **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. D'après les résultats d'études *in vitro*, l'hydrolyse du rémifentanil dans le sang humain entier n'est pas inhibée par la présence d'atracurium, de mivacurium, d'esmolol, d'échothiophate, de néostigmine, de physostigmine ou de midazolam. Le rémifentanil ne prolonge pas la durée de la paralysie musculaire induite par la succinylcholine chez l'animal.

Étant donné que le rémifentanil a des propriétés synergiques avec d'autres anesthésiques, son administration concomitante avec le thiopental, le propofol, l'isoflurane ou le midazolam a permis de réduire la dose de ces agents jusqu'à concurrence de 75 %. D'ailleurs, à défaut de réduire la dose des dépresseurs du SNC administrés en concomitance avec le rémifentanil, la fréquence d'effets indésirables associés à ceux-ci peut être plus élevée.

Interactions avec les benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Ces agents ne doivent être prescrits en concomitance qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas appropriées. La posologie et la durée du traitement concomitant doivent se limiter au minimum requis. Les signes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Perturbations psychomotrices**). Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être pris avec de l'alcool, sans quoi le risque d'effets indésirables dangereux peut augmenter.

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante du rémifentanil avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de sérotonine ou un inhibiteur sélectif du recaptage de la norépinéphrine, peut augmenter le risque du syndrome de la sérotonine, une anomalie qui peut mettre en danger le pronostic vital (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée pendant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En raison de l'insuffisance des données concernant l'innocuité et l'efficacité, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (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 ou la chirurgie pédiatrique.

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

L'injection intraveineuse rapide d'analgésiques opioïdes augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

Dose recommandée et ajustement posologique

Étant donné que le rémifentanil a des propriétés synergiques avec d'autres anesthésiques, son administration concomitante avec le thiopental, le propofol, l'isoflurane ou le midazolam a permis de réduire la dose de ces agents jusqu'à concurrence de 75 %. Aux doses recommandées dans le **tableau II**, le rémifentanil permet de réduire considérablement la quantité d'hypnotique nécessaire pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, afin d'éviter une anesthésie trop profonde, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations ci-dessous.

Des cas de conscience intraopératoire ont été signalés chez des patients de moins de 55 ans ayant reçu du rémifentanil en concomitance avec une perfusion de propofol à raison de $\leq 75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Par conséquent, l'administration de propofol à une vitesse de perfusion inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ n'est pas recommandée avec le rémifentanil dans le cas d'une anesthésie intraveineuse totale chez des patients de moins de 55 ans.

L'administration d'un bolus IV ne doit être effectuée que chez les patients intubés durant le maintien de l'anesthésie générale. Pour l'induction de l'anesthésie chez les patients non intubés, on peut administrer une dose unique de rémifentanil d'au maximum $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, sur une période de 30 à 60 secondes.

Les solutions reconstituées de rémifentanil doivent être diluées avant l'administration (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution, Produits pour usage parentéral**).

La posologie du rémifentanil doit être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient. Le **tableau II** présente un résumé des doses recommandées chez les adultes, principalement chez les patients dont l'état physique correspond aux classes ASA I, II ou III.

Tableau II — Recommandations posologiques

Phase	Vitesse de perfusion IV continue de chlorhydrate de rémifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Intervalles des doses de chlorhydrate de rémifentanil perfusées ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Doses supplémentaires de chlorhydrate de rémifentanil, en bolus IV ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Induction de l'anesthésie (jusqu'à l'intubation)	0,5 – 1 †		
Maintien de l'anesthésie avec :			
Oxyde nitreux (66 %)	0,4	0,1 – 2	0,05 – 1
Isoflurane (dose initiale de 0,5 CAM)	0,25	0,05 – 2	0,05 – 1
Propofol (dose initiale de 100 mg/kg/min)	0,25	0,05 – 2	0,05 – 1

† Une dose initiale de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

Durant l'induction de l'anesthésie

La perfusion de rémifentanil doit être administrée à raison de 0,5 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ avec un hypnotique ou un agent volatil pour l'induction de l'anesthésie. Si l'intubation endotrachéale doit avoir lieu moins de 8 minutes après le début de la perfusion, une dose initiale de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peut alors 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 conformément aux recommandations du **tableau II**. En raison de l'effet rapide et de la courte durée d'action du rémifentanil, la vitesse d'administration durant l'anesthésie peut, toutes les 2 à 5 minutes, être augmentée par paliers de 25 % à 100 %, ou encore être abaissée par paliers de 25 % à 50 %, afin d'obtenir l'effet désiré sur les récepteurs opioïdes μ . Des doses supplémentaires sous forme de bolus de 0,5 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peuvent être administrées toutes les 2 à 5 minutes en cas d'anesthésie légère ou d'épisodes transitoires de stress chirurgical intense. Si la vitesse de perfusion est $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, on doit songer à augmenter la dose des anesthésiques concomitants, afin d'augmenter la profondeur de l'anesthésie.

Directives concernant l'interruption de l'administration du rémifentanil

Une fois l'administration terminée, on doit retirer ou rincer la tubulure IV, afin d'éviter toute administration ultérieure involontaire de rémifentanil. Vu la clairance rapide du médicament et l'absence d'accumulation, les effets analgésiques et la dépression respiratoire se dissipent dès qu'on cesse l'administration de rémifentanil aux doses recommandées. Toutefois, en raison d'effets résiduels des anesthésiques concomitants, une dépression respiratoire différée peut survenir jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil chez certains patients. On doit donc continuer à surveiller le patient pendant la période postopératoire — comme on le fait habituellement —, afin de s'assurer qu'il récupère adéquatement, sans stimulation. En cas d'intervention chirurgicale à la suite de laquelle les patients éprouvent généralement de la douleur, on veillera à administrer un autre analgésique avant d'interrompre l'administration du rémifentanil.

On doit prévoir un délai suffisant long pour que l’analgésique de longue durée ait atteint son effet maximal. Le choix de l’analgésique doit être approprié, afin de cadrer avec l’intervention chirurgicale et le niveau du suivi postopératoire.

Emploi chez les personnes âgées

Une dépression respiratoire a été observée à la suite de l’administration de fortes doses initiales d’opioïdes chez des personnes âgées qui ne toléraient pas ces médicaments ou qui recevaient en concomitance d’autres agents pouvant causer une dépression respiratoire. En raison de la plus grande sensibilité des personnes âgées (> 65 ans) aux effets pharmacologiques du rémifentanil, la dose initiale de cet agent doit être réduite de moitié chez cette population, puis ajustée en fonction des besoins individuels du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Emploi chez les patients obèses

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

Médicaments précédant l’anesthésie

Le choix des agents anesthésiques et la prémédication, le cas échéant, doivent être personnalisés. Dans les études cliniques, nombreux sont les patients sous rémifentanil qui ont d’abord reçu une benzodiazépine.

Individualisation de la vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut être individualisée pour chaque patient à l’aide du **tableau III**.

Tableau III — Vitesse de perfusion du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (mL/kg/h)

Vitesse d’administration du médicament (µg/kg/min)	Vitesse de la perfusion (mL/kg/h)	
	25 µg/mL	50 µg/mL
0,05	0,12	0,06
0,075	0,18	0,09
0,1	0,24	0,12
0,15	0,36	0,18
0,2	0,48	0,24
0,25	0,6	0,3
0,5	1,2	0,6
0,75	1,8	0,9
1,0	2,4	1,2
1,25	3,0	1,5
1,5	3,6	1,8
1,75	4,2	2,1
2,0	4,8	2,4

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

Tableau IV — Vitesse de perfusion (mL/h) d'une solution de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION à 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 V** donne des directives pour l'administration en millilitre/heure d'une solution de 50 µg/mL avec un appareil à perfusion.

Tableau V — Vitesse de perfusion (mL/h) d'une solution de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION à 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

Dépendance physique

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, a tendance à produire une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) tels que courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements peuvent survenir après une brusque interruption du traitement.

Après qu'une douleur modérée ou intense a été soulagée adéquatement, on devrait périodiquement tenter de réduire la dose d'opioïde. La diminution de la dose d'analgésique opioïde ou l'arrêt complet du traitement peuvent devenir possibles par suite de changements

physiologiques ou d'une amélioration de l'état mental du patient. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour maîtriser leur douleur. Ces symptômes sont généralement légers lorsque les analgésiques opioïdes sont employés de manière appropriée et que le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ce sevrage doit être personnalisé et effectué sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé du fait que la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement entraîneront une diminution de sa tolérance au médicament, et que par conséquent, si le traitement doit être repris plus tard, il faudra l'amorcer à la plus faible dose possible et augmenter cette dernière graduellement, afin d'éviter tout risque de surdosage.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour le soulagement de la douleur dysesthésique, de la névralgie postzostérienne, des douleurs pongitives, de la douleur liée aux activités physiques et de certains types de maux de tête. Cela ne veut pas dire qu'on ne doit pas faire un essai probant d'analgésie opioïde chez ces patients, mais il peut devenir assez rapidement nécessaire de les orienter vers d'autres formes de traitement de la douleur.

Administration

Le rémifentanil ne doit être administré que dans une salle équipée de tout le matériel nécessaire pour la surveillance et le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. On doit par ailleurs s'assurer d'avoir à la portée de la main le matériel nécessaire à la réanimation et à l'intubation, de même que de l'oxygène et un antagoniste des opioïdes.

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, formation qui comprend non seulement la réanimation cardiorespiratoire des patients dans le groupe d'âge traité, mais également l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies respiratoires ainsi que la ventilation assistée.

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

Reconstitution

Produits pour usage parentéral

Préparation pour l'administration

Pour reconstituer la solution, ajouter un millilitre (mL) de diluant par milligramme (mg) de rémifentanil. Bien agiter, jusqu'à dissolution. Une fois reconstituée selon les directives, la solution contient l'équivalent d'environ 1 mg du principe actif de rémifentanil par millilitre

(mL). Avant l'administration, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être reconstitué (voir le **tableau VI**), puis dilué de manière à obtenir une concentration finale recommandée de 25 ou 50 µg/mL (voir le **tableau VII**).

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être administré s'il n'a pas été d'abord dilué. Étant donné que le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien, on doit veiller à ce que les solutions préparées demeurent stériles.

Comme pour toute autre préparation à usage parentéral, quand la solution et le contenant le permettent, le mélange doit faire l'objet d'une inspection à l'œil nu afin de s'assurer, avant l'administration, qu'il ne renferme pas de particules et n'a pas changé de couleur. Après reconstitution, le produit doit se présenter sous forme de liquide clair, incolore, dépourvu de toute particule en suspension.

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut être reconstitué avec l'une des solutions intraveineuses suivantes, puis dilué avec la même solution jusqu'à 20 à 50 µg/mL :

- Eau stérile pour injection, USP
- Dextrose injectable à 5 %, USP
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
- Chlorure de sodium à 0,45 % injectable, USP
- Lactate de Ringer et dextrose à 5 % injectable, USP
- Lactate de Ringer injectable, USP

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est compatible avec ces solutions intraveineuses et peut être administré en concomitance dans une perfusion IV en cours, administrée à l'aide d'un nécessaire à perfusion.

Tableau VI — Reconstitution du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

Format de la fiole (rémifentanil libre)	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu*	Concentration nominale
1 mg	1 mL	1 mL	1 mg/mL
2 mg	2 mL	2 mL	1 mg/mL

*La densité de l'eau et celle de la solution de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION reconstituée ne sont pas significativement différentes l'une de l'autre.

Tableau VII — Dilution du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION reconstitué

Concentration finale	Quantité de rémifentanil contenue dans la fiole	Volume de solvant à ajouter*	Volume final après dilution
25 µg/mL	1 mg	39 mL	40 mL
	2 mg	78 mL	80 mL
50 µg/mL	1 mg	19 mL	20 mL
	2 mg	38 mL	40 mL

* Le volume indiqué est celui qui doit être ajouté au RÉMIFENTANIL POUR INJECTION après reconstitution à la

concentration de 1 mg/mL, comme l'indique le tableau VI ci-dessus.

Compatibilité avec d'autres agents thérapeutiques

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est compatible avec le propofol injectable et peut être administré en concomitance avec cet agent dans une perfusion IV en cours, administrée à l'aide d'un nécessaire à perfusion. La compatibilité du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec d'autres agents thérapeutiques n'a pas été évaluée.

Incompatibilités

Les estérases non spécifiques contenues dans les produits sanguins peuvent hydrolyser le groupement ester du rémifentanil en acide carboxylique, c'est pourquoi on déconseille d'administrer le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec du sang, du sérum ou du plasma dans la même tubulure IV.

À noter : Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, vérifier, si le contenant et la solution s'y prêtent, que celle-ci n'a pas changé de couleur et qu'elle ne contient pas de particules. Les solutions reconstituées devraient être limpides, incolores et exemptes de particules visibles.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Comme dans le cas de tout analgésique opioïde puissant, le surdosage risque de se manifester par une extension des effets pharmacologiques du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil). Les signes et les symptômes prévisibles du surdosage comprennent les manifestations suivantes : apnée, rigidité de la paroi thoracique, convulsions, hypoxémie, hypotension et bradycardie.

En cas de surdosage avéré ou présumé, interrompre l'administration du rémifentanil, maintenir la perméabilité des voies aériennes, procéder à une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et veiller à ce que la fonction cardiovasculaire demeure adéquate. L'administration d'un inhibiteur neuromusculaire ou d'un antagoniste des récepteurs opioïdes μ peut être nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée si la dépression respiratoire est associée à de la rigidité musculaire. 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 utiles 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 causée par un surdosage de rémifentanil ne devrait pas être supérieure à la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes, la naloxone. L'antagonisme des

effets opioïdes peut conduire à l'apparition de douleur aiguë et d'hyperactivité sympathique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) est un agoniste des récepteurs opioïdes μ à début d'action et effet de pointe rapides, dont la durée d'action est ultracourte. L'activité du rémifentanil sur les récepteurs opioïdes μ est contrecarrée par les antagonistes des opioïdes tels que la naloxone.

Les effets analgésiques du rémifentanil apparaissent et disparaissent rapidement. Son action et ses effets secondaires dépendent de la dose et sont semblables à ceux des autres agonistes des récepteurs opioïdes μ . Chez l'humain, le rémifentanil a une demi-période d'équilibration 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, ce qui permet d'établir une corrélation directe entre la dose, les taux sanguins et la réponse. La distribution et l'élimination du rémifentanil étant rapides, la concentration sanguine diminue de 50 % en 3 à 6 minutes après une perfusion d'une minute ou après une perfusion continue prolongée, quelle que soit la durée de l'administration. La récupération survient 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 une 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, par exemple, les variations du niveau de stress peropératoire) en changeant la vitesse de perfusion continue ou en procédant à l'injection d'un bolus IV.

Pharmacodynamie

Système nerveux central

Le chlorhydrate de rémifentanil produit une dépression respiratoire par un effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de la capacité des centres du tronc cérébral à répondre à l'augmentation de la pression du CO₂ et à la stimulation électrique.

Le chlorhydrate de rémifentanil déprime le réflexe tussigène par un effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent se manifester à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le chlorhydrate de rémifentanil entraîne un myosis, même dans l'obscurité totale. Le myosis extrême est un signe de surdosage d'opioïdes, mais il n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire de semblables effets). La mydriase marquée, plutôt que le myosis, peut accompagner l'hypoxie en cas de surdosage.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses

Le chlorhydrate de rémifentanil cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antre de l'estomac et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et une hausse passagère de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire

Le chlorhydrate de rémifentanil peut entraîner une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées de chaleur, la rougeur oculaire, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Des tests menés chez des patients et des volontaires sains ont montré une absence de hausse des concentrations sanguines d'histamine après l'administration de doses de rémifentanil allant jusqu'à 30 µg/kg perfusés sur une période de 60 secondes.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les changements que l'on peut observer comprennent une augmentation de la prolactine sérique et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent entraîner des signes et symptômes cliniques.

Système immunitaire

Les études *in vitro* et les études menées chez l'animal indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, dépendamment de la situation dans laquelle ils sont utilisés. La portée clinique de ces observations est inconnue.

Hémodynamie

Chez des patients recevant une prémédication, puis soumis à l'anesthésie, l'administration d'une perfusion de rémifentanil de < 2 µg/kg sur 1 minute a entraîné une hypotension et une bradycardie dose-dépendantes. Bien que l'administration de doses additionnelles > 2 µg/kg (soit jusqu'à 30 µg/kg) n'ait pas accentué davantage la diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, la durée de ces effets hémodynamiques a augmenté proportionnellement aux concentrations sanguines. Les effets hémodynamiques culminent dans les 3 à 5 minutes qui suivent l'administration d'une dose unique de rémifentanil ou l'augmentation de la vitesse de perfusion. Le glycopyrrolate, l'atropine et les inhibiteurs neuromusculaires vagolytiques atténuent les effets hémodynamiques du rémifentanil. Si cette mesure est pertinente, on peut contrecarrer la bradycardie et l'hypotension en diminuant la vitesse de perfusion du rémifentanil ou la dose des anesthésiques concomitants, ou encore en administrant des liquides ou un vasopresseur.

Respiration

Le rémifentanil provoque une dépression respiratoire dose-dépendante. Toutefois, contrairement

à ce qu'on observe avec les autres analogues du fentanyl, la durée d'action du rémifentanyl n'augmente pas avec la durée de l'administration d'une dose donnée, car cet agent ne s'accumule pas dans l'organisme. Par ailleurs, comme le montre la **figure 1**, le rétablissement de la fonction respiratoire après une perfusion de 3 heures à des doses produisant le même niveau de dépression est plus rapide et moins variable avec le rémifentanyl qu'avec l'alfentanil.

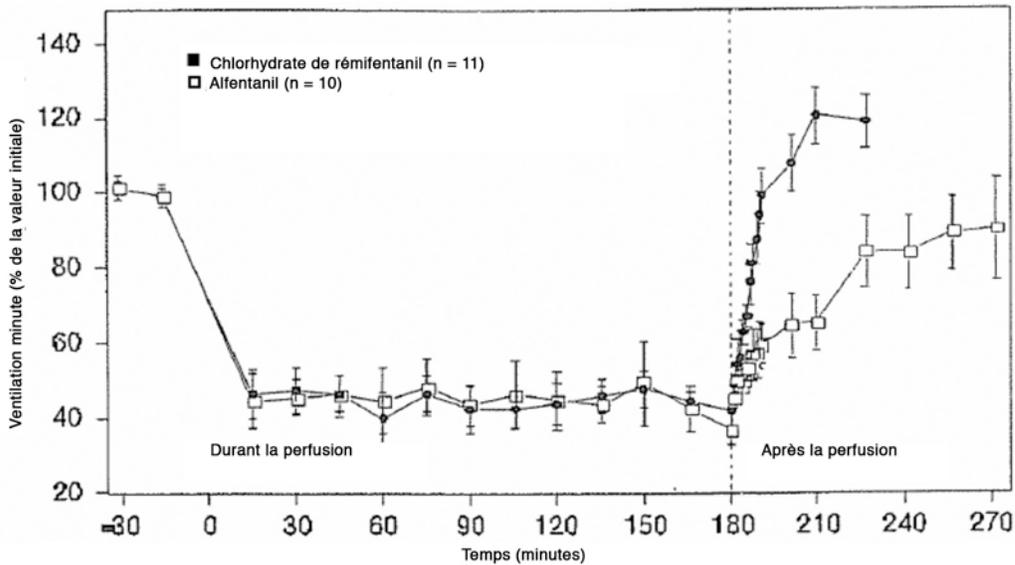


Figure 1. Rétablissement de la fonction respiratoire (ventilation minute \pm 1,5 ÉTM) par stimulation au CO₂ après administration de doses équipotentes* de rémifentanyl et d'alfentanil à des volontaires.

* Les doses équipotentes se réfèrent au niveau de détresse respiratoire

En l'absence d'autres agents anesthésiques, la respiration revient spontanément lorsque les concentrations sanguines atteignent 4 à 5 ng/mL. Par exemple, après l'interruption d'une perfusion de rémifentanyl de 0,25 µg/kg/min, il faudra de 2 à 4 minutes pour que ces concentrations sanguines soient atteintes. Chez les patients sous anesthésie générale, la vitesse de récupération dépend des autres anesthésiques administrés concomitamment : N₂O < propofol < isoflurane.

Rigidité musculaire

Le rémifentanyl peut provoquer une rigidité des muscles du squelette, laquelle rigidité dépend de la dose utilisée et de la vitesse d'administration. Une rigidité de la paroi thoracique (provoquant une incapacité ventilatoire) peut survenir par suite de l'administration d'une dose unique > 1 µg/kg administrée sur une période de 30 à 60 secondes, ou d'une perfusion de > 0,1 µg/kg/min. L'administration de doses plus faibles peut causer une rigidité des muscles périphériques. L'administration de doses < 1 µg/kg peut causer une rigidité de la paroi thoracique si elle a lieu en concomitance avec une perfusion continue de rémifentanyl. L'administration préalable ou concomitante d'un hypnotique (propofol ou thiopental) ou d'un bloqueur neuromusculaire peut atténuer l'apparition de la rigidité musculaire. En cas de rigidité

musculaire excessive, on peut diminuer la vitesse de perfusion du rémifentanil, interrompre la perfusion, ou encore administrer un inhibiteur neuromusculaire.

Anesthésie

Le rémifentanil agit en synergie avec les hypnotiques (propofol et thiopental), les anesthésiques administrés par inhalation et les benzodiazépines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe

L'activité pharmacodynamique du rémifentanil (mesurée d'après les paramètres électroencéphalographiques) n'est pas différente chez l'homme et chez la femme.

Pharmacocinétique

Absorption

Cadrant avec un modèle à trois compartiments, la pharmacocinétique du rémifentanil, après administration de doses intraveineuses sur une période de 60 secondes, se caractérise par une distribution rapide (demi-vie de 1 minute), suivie d'une distribution plus lente (demi-vie de 6 minutes) et enfin d'une élimination terminale dont la demi-vie va de 10 à 20 minutes. Or étant donné que la phase d'élimination terminale occupe moins de 10 % de l'ASC totale (surface totale sous la courbe de la concentration en fonction du temps), la demi-vie biologique effective du rémifentanil est de 3 à 10 minutes. Cette valeur s'apparente à la demi-vie mesurée en fin de perfusions prolongées (jusqu'à 4 heures, voir la **figure 2**), qui se chiffre aussi à 3 – 10 minutes, et cadre avec le temps de récupération observé en clinique après l'administration de perfusions d'une durée allant jusqu'à 12 heures. Les concentrations de rémifentanil sont proportionnelles à la dose administrée sur toute la gamme posologique recommandée. L'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du rémifentanil.

Distribution

Le volume de distribution initial (V_d) du rémifentanil est d'environ 100 mL/kg et représente la distribution du médicament dans le sang et les tissus rapidement irrigués. Par la suite, le rémifentanil se distribue dans les tissus périphériques; on observe alors un volume de distribution à l'équilibre d'environ 350 mL/kg. En règle générale, ces deux volumes de distribution présentent une bonne corrélation avec le poids corporel total (sauf dans le cas des patients très obèses, chez qui on observe une meilleure corrélation avec le poids corporel idéal [PCI] qu'avec le poids réel). Le rémifentanil se lie à environ 70 % aux protéines plasmatiques, la glycoprotéine α_1 -acide étant occupée par les deux tiers de la fraction liée.

Métabolisme

Possédant une fonction ester labile qui le rend sensible à l'hydrolyse, le rémifentanil est un opioïde dont le métabolisme est assuré par les estérases non spécifiques du sang et des tissus. Cette hydrolyse transforme le rémifentanil en un acide carboxylique, l'acide 3-[4-méthoxycarbonyl]-4-[1-(oxopropyl)phénylamino]-1-pipéridine]propanoïque, et représente la

principale voie métabolique de ce composé (> 95 %). Ce métabolite est essentiellement inactif (sa puissance chez le chien correspond à 1/4600 fois celle du rémifentanyl inchangé) et est excrété par le rein avec une demi-vie d'élimination d'environ 90 minutes. Le rémifentanyl n'est pas métabolisé par la cholinestérase plasmatique (pseudocholinestérase) et sa biotransformation par le foie et les poumons est négligeable.

Excrétion

Chez le jeune adulte en bonne santé, la clairance du rémifentanyl est d'environ 40 mL/min/kg. En règle générale, la clairance du rémifentanyl présente une bonne corrélation avec le poids corporel, sauf chez les patients gravement obèses, chez qui la corrélation avec le poids corporel idéal est meilleure. Du fait de sa clairance élevée et de son volume de distribution relativement faible, le rémifentanyl se trouve à avoir une demi-vie d'élimination peu élevée, qui avoisine les 3 à 10 minutes (voir la **figure 2**). Cette valeur cadre avec le fait qu'il faut environ 3 à 6 minutes pour que la concentration du rémifentanyl dans le sang ou le site d'action chute de 50 % (demi-période rapportée au contexte clinique). Contrairement à ce qu'on observe avec les autres analogues du fentanyl, la durée d'action du rémifentanyl n'augmente pas avec la durée de l'administration.

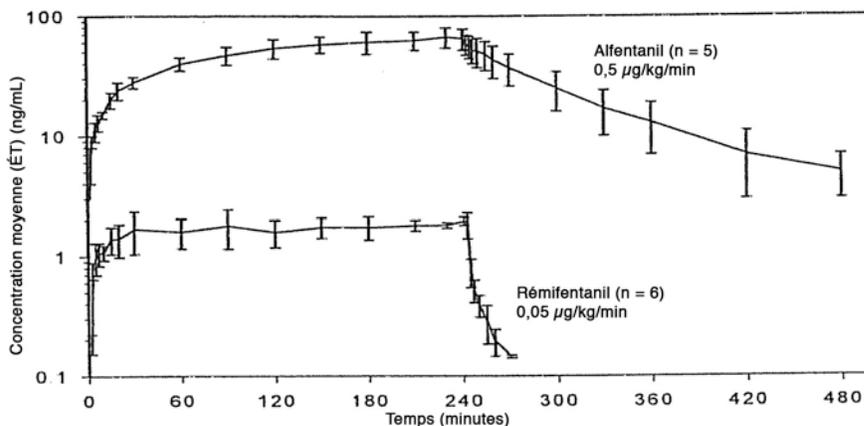


Figure 2. Concentration moyenne (ÉT) en fonction du temps.

Augmentation de la dose jusqu'à obtention de l'effet

L'élimination rapide du rémifentanyl permet d'augmenter la vitesse de la perfusion sans avoir à se préoccuper d'une éventuelle prolongation de la durée d'action. En général, à chaque variation de 0,1 µg/kg/min de la vitesse de perfusion correspond une variation de 2,5 ng/mL de la concentration sanguine de rémifentanyl dans les 5 à 10 minutes suivantes. Chez les patients intubés — et uniquement chez ces patients —, une nouvelle concentration à l'équilibre, plus élevée, peut être obtenue plus rapidement (c.-à-d. en 3 à 5 minutes) en administrant un bolus de 1,0 µg/kg et en augmentant simultanément la vitesse de la perfusion.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Après reconstitution et dilution, les solutions de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (20 à 50 µg/mL) préparées avec l'une ou l'autre des solutions IV recommandées sont stables pendant 24 heures à température ambiante, sauf dans le cas du lactate de Ringer, qui fournit une solution stable pendant 4 heures seulement.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) est offert dans les présentations suivantes :

Boîtes de 10 fioles de 1 mg de rémifentanil base sous forme de poudre lyophilisée.
Boîtes de 10 fioles de 2 mg de rémifentanil base sous forme de poudre lyophilisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

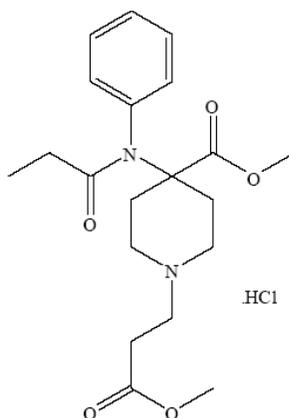
Dénomination commune : Chlorhydrate de rémifentanil

Dénomination systématique : Ester méthylique de l'acide 3-[4-méthoxycarbonyl-4-[1-(oxopropyl)phénylamino]-1-pipéridine]propanoïque, Chlorhydrate de

Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 412,9

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques

Caractéristiques physiques : Solide cristallin blanc à blanc cassé.

pH et pKa : Le pH d'une solution aqueuse de chlorhydrate de rémifentanil à 1 % se situe entre 4,0 et 6,0.
Le pKa du chlorhydrate de rémifentanil est de 7,07.
Log $P_{(n\text{-octanol/eau})}$: 17,9 à pH = 7,3

Point de fusion : Décomposition à 205 °C

Solubilité : Entièrement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'isopropanol, très légèrement soluble

dans l'isopropylacétone.

Composition :

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (chlorhydrate de rémifentanil) renferme l'équivalent de 1 mg ou 2 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate) par fiole.

Ingrédients non médicinaux : glycine (15 mg), acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

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. Le rôle des récepteurs opioïdes dans la médiation de cette réponse a été confirmé par l'abolition de l'antinociception par la naloxone.

Beaucoup plus courte que celle de l'alfentanil, du fentanyl ou du sufentanil, la durée de l'effet antinociceptif après administration intraveineuse de rémifentanil est fonction de la dose. L'administration prolongée ou l'administration de doses répétées de rémifentanil n'entraînent pas d'accumulation du médicament.

Des études sur la liaison aux récepteurs ont confirmé la sélectivité du rémifentanil envers les récepteurs opioïdes μ . En effet, les valeurs de la CE_{50} du rémifentanil pour les récepteurs opioïdes μ , δ et κ sont respectivement de 2,6 nM, 66 nM et 6,1 μ M. Dans les tissus isolés, le rémifentanil agit comme agoniste puissant des récepteurs opioïdes μ , action dont les effets sont abolis par la naltrexone — un antagoniste des récepteurs opioïdes μ —, mais non par l'ICI 174864 et la norbinaltorphimine, antagonistes des récepteurs opioïdes δ et κ respectivement. Par conséquent, bien que le rémifentanil ait présenté une certaine affinité pour les récepteurs opioïdes δ et κ dans les essais sur la liaison aux récepteurs, cet agent ne possède pas d'activité intrinsèque suffisante pour produire une activation significative de ces récepteurs.

Les effets secondaires du rémifentanil sont caractéristiques de ceux des agonistes des récepteurs opioïdes μ (c.-à-d. bradycardie et hypotension dose-dépendantes), mais leur durée est toujours inférieure à celle des autres opioïdes. Ces effets hémodynamiques peuvent réduire les risques cardiovasculaires et avoir des répercussions favorables sur l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle constatée durant la période opératoire en réponse au stress causé par la chirurgie et l'anesthésie.

Pharmacocinétique

Dans le sang et les tissus, le rémifentanil est rapidement transformé en acide carboxylique (métabolite majeur) par les estérases, qui en hydrolysent le résidu propanoate de méthyle. Chez le chien, la pharmacocinétique du rémifentanil est linéaire entre 0,4 μ g/kg/min et 40 μ g/kg/min, soit la vitesse de perfusion maximale testée. La pharmacocinétique du rémifentanil chez le beagle, de même que le métabolisme et l'excrétion chez la souris, le rat, le lapin et le chien, sont semblables à ceux que l'on observe chez l'être humain. Aucune accumulation de rémifentanil n'a été observée par suite de l'administration de doses répétées chez l'une ou l'autre espèces animales étudiées.

L'élimination se fait principalement par le rein chez toutes les espèces soumises aux essais toxicologiques, ce qui est également le cas chez l'homme. Exception faite de l'acide carboxylique issu de l'hydrolyse du rémifentanil, le seul autre métabolite identifié dans l'urine ou les fèces de la souris, du rat ou du chien — qui représente moins de 2 % de la dose chez toutes les espèces animales — est le produit de la N-désalkylation du cycle pipéridine.

Environ 16 % à 18 % de la clairance corporelle totale du rémifentanil a lieu dans le foie, les reins, le sang, le cerveau, les poumons et les muscles, ces derniers étant ceux qui contribuent le plus à l'épuration (5 % à 9 %). Le foie et les reins ne contribuent que pour 0 % à 3 % de la clairance, ce qui donne à penser que l'insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas avoir de conséquences importantes sur la clairance du rémifentanil chez l'être humain.

Le rémifentanil se lie à environ 70 % aux protéines plasmatiques du sang humain, à la glycoprotéine α_1 -acide principalement.

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 présentées dans le tableau ci-après.

Espèce/sexe	DMNL (mg/kg)	Multiple de la dose clinique ^a
Souris mâle	84	42 000
Souris femelle	70	25 000
Rat	5	2500
Rate	7,5	3750
Chien (mâle et femelle)	80	40 000

^a Valeur basée sur la dose maximale en bolus recommandée chez l'homme (2 µg/kg).

Dans toutes les études, l'administration d'une forte dose unique de rémifentanil par bolus intraveineux à des souris, des rats et des chiens non ventilés a produit des signes d'intoxication cadrant avec ceux des agonistes des récepteurs opioïdes μ . Dans les études menées chez le rat et la souris, aucune altération macroscopique ou microscopique n'a pu être attribuée au rémifentanil. Une microhémorragie cérébrale induite par l'hypoxie a été constatée chez le chien, mais ce type de lésion n'a pas été observé chez les chiens sacrifiés 14 jours après l'administration du médicament, ce qui semble indiquer que cet effet est réversible.

Toxicité chronique

Études sur la toxicité subaiguë

Espèce	Voie d'administration	Dose	Durée de l'étude	Observations
Rat	Perfusion IV continue	$\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$	2 semaines	↓ de la consommation alimentaire et du gain pondéral, ↓ de la quantité de grains de zymogène dans les cellules acineuses du pancréas, ↑ du glucose sérique
	Bolus IV	$\leq 2,5 \text{ mg/kg/jour}$	4 semaines	↓ du poids absolu et relatif des épидидymes
Chien	Perfusion IV continue	$\leq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$	2 semaines	↓ de la consommation alimentaire et du gain pondéral
	Bolus IV	$\leq 40 \text{ mg/kg/jour}^*$	4 semaines	microhémorragies cérébrales
	Bolus intrathécal	100 – 1600 μg^{**}	19 jours	agitation, douleur, ↑ de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, dysfonctionnement des membres postérieurs

* En raison de la gravité des signes cliniques, la dose a été réduite à 1,0 mg/kg/jour à partir du jour 5.

** La dose initiale a été doublée chaque jour jusqu'à concurrence de 1600 μg , après quoi les animaux ont reçu la dose maximale tolérée (800 μg) tous les jours pendant 14 jours.

Le profil toxicologique du rémifentanil cadre tout à fait avec celui que l'on pourrait attendre d'un puissant agoniste des récepteurs opioïdes μ . Des signes cliniques d'intoxication opioïde ont été observés et chez le rat, et chez le chien. Dans certains cas, la dépression respiratoire a entraîné le décès de l'animal. Dans les études sur l'administration par bolus pendant 4 semaines, le nombre de cas de convulsions cloniques a augmenté proportionnellement au nombre de jours d'administration chez les deux espèces.

Une légère réduction du poids absolu et relatif des épидидymes a été observée avec la dose de 2,5 mg/kg/jour lors de l'étude sur l'administration par bolus pendant 4 semaines chez le rat, de même que la présence de cellules épithéliales détachées dans les canaux épидидymaires aux doses de 0,25, 1,0 et 2,5 mg/kg/jour. Ces observations n'ont cependant pas de valeur prédictive chez les êtres humains, ces derniers étant exposés à des doses relativement faibles, pendant une courte période clinique.

La perfusion continue de rémifentanil chez le rat a entraîné une augmentation réversible (jusqu'à 54 %) du glucose sérique. La seule manifestation microscopique observée consistait en une diminution réversible des grains de zymogène dans cellules acineuses du pancréas chez les animaux ayant reçu des doses moyennes ou élevées.

Des foyers hémorragiques microscopiques — réversibles et considérés comme dus à l'hypoxie — ont été observés dans le mésencéphale des chiens ayant reçu 0,03 et 0,05 mg/kg (ce qui représente au moins 15 fois la dose maximale [en bolus] recommandée chez l'homme, soit 2 mg/kg). Des études additionnelles menées chez des chiens ventilés ont montré qu'une ventilation adéquate prévient la survenue de telles hémorragies, ou encore qu'elle en abaisse la fréquence en deçà de celle observée chez les chiens qui ne reçoivent que du soluté physiologique salin.

Au cours d'études comparatives, l'administration unique ou multiple de bolus d'alfentanil à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg chez des chiens non ventilés a provoqué des microhémorragies cérébrales identiques sur le plan morphologique, ce qui prouve que cette manifestation n'est pas propre au rémifentanil. Chez le chien, l'administration intrathécale de rémifentanil a entraîné un dysfonctionnement des membres postérieurs, ainsi qu'une augmentation de l'agitation et de la douleur. Or étant donné que l'administration intrathécale d'un bolus de l'excipient à base de glycine (sans principe actif, c.-à-d sans rémifentanil) a également provoqué de l'agitation et de la douleur mais aucun signe de lésions tissulaires microscopiques, on croit que ces effets cliniques sont attribuables à la glycine contenue dans l'excipient. Compte tenu cependant que le chlorhydrate de rémifentanil se dissout plus rapidement, que sa teneur en glycine est faible et que le sang exerce un meilleur effet tampon, ces observations n'ont aucune portée clinique pertinente dans le cas de l'administration intraveineuse de cette préparation.

Reproduction et tératologie

Aucun effet secondaire sur l'accouplement des rats et des rates n'a été observé, non plus que sur la fécondité des rates. On a noté une baisse de l'indice de fécondité des mâles (nombre de grossesses/nombre de rats s'étant accouplés), probablement attribuable à la réduction du poids des testicules et des épидидymes, et au plus grand nombre de lésions macroscopiques et de modifications microscopiques dans ces organes. Ces modifications n'ont cependant été observées qu'après une exposition prolongée à des doses de rémifentanil relativement élevées, aussi ne sont-elles pas pertinentes dans le cas de l'utilisation clinique.

Le rémifentanil n'a pas été considéré comme étant un agent qui risque de nuire au développement du fœtus dans les études sur l'organogénèse menées chez le rat et le lapin. La toxicité maternelle a été jugée responsable du faible poids des fœtus chez le rat, de même que de deux avortements, d'une augmentation du nombre de résorptions fœtales et d'une fréquence 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 montré que les petits étaient exposés au rémifentanil ou à ses métabolites pendant leur croissance et leur développement.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

En présence ou non d'enzymes hépatiques de rat (fraction S9), le rémifentanil n'a eu aucun effet

mutagène chez les cinq souches de *Salmonella typhimurium* utilisées pour le test de mutations géniques (test de Ames), et il n'a pas produit non plus d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois. En outre, ni le test du micronoyau *in vivo*, ni le test de synthèse programmée de l'ADN dans des hépatocytes de rat n'ont donné de résultats positifs.

Le rémifentanyl s'est avéré génotoxique *in vitro* pour les cellules de mammifères dans l'essai de mutations des cellules du lymphome de la souris. En concentrations 4000 fois supérieures à celles observées avec l'utilisation de doses cliniques (50 ng/mL), le rémifentanyl n'a produit de mutations géniques qu'en présence d'activateur métabolique.

RÉFÉRENCES

Bien que des indications non approuvées puissent être mentionnées dans certaines des publications listées ci-dessous, ces références ne sont destinées qu'à appuyer les indications approuvées dans la présente monographie.

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-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79(5):881-892.
4. Fragan RJ. Implications of the use of remifentanil on patient outcomes. *Eur J Anaesth* 1995; 12(10): 75-76.
5. Glass PSA. Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anaesth* 1995; 12(10):73-74.
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): PI-55.
7. James MK. Remifentanil and anaesthesia for the future. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3(4):331-340.
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 GI87084B administered intravenously to healthy male volunteers. *Anesthesiology* 1991; 75: A378.
10. Minto CF, Schnider 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):1088-1092.
13. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995; 80:990-993.
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 (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79:893-903.
16. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996, 52(3):417-427.
17. Monographie du chlorhydrate de rémifentanil pour injection, SteriMax inc., n° de contrôle : 215290, date de révision : 17 août 2018.

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

^NRÉMIFENTANIL POUR INJECTION

Fioles de 1 mg et de 2 mg de rémifentanil

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus ou de mésusage susceptible d'entraîner un surdosage ou le décès.**
- **La prise de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut entraîner des problèmes respiratoires potentiellement mortels, mais le risque est moins élevé si vous prenez le médicament conformément aux directives du médecin. Les bébés dont la mère a pris des opioïdes durant la grossesse ou qui en prennent durant l'allaitement sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **La prise d'une seule dose de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION par une personne à qui il n'a pas été prescrit pourrait donner lieu à un surdosage mortel, en particulier s'il s'agit d'un enfant. Vous ne devez donc jamais partager ce médicament avec quiconque, sans quoi cela pourrait lui être fatal.**
- **L'administration à court ou à long terme de doses faibles ou importantes de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION durant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage potentiellement mortels chez le nourrisson. Ces symptômes, qui peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance, peuvent également se manifester jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé :**
 - **ne respire pas normalement (respiration faible, pénible ou rapide);**
 - **est particulièrement difficile à calmer;**
 - **présente des tremblements ou**
 - **a des selles plus abondantes que d'habitude, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre,****obtenez une aide médicale d'urgence.**
- **La prise de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION en association avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux**

central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence profonde, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, le coma et la mort.

À quoi le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION sert-il?

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un analgésique que le médecin administre avec d'autres agents anesthésiques dans certaines situations, par exemple :

- avant et/ou pendant une chirurgie;
- en cas d'intervention médicale douloureuse.

Comment le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION agit-il?

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un analgésique à action rapide appartenant à une classe de médicaments appelés opioïdes. Il soulage temporairement la douleur en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de rémifentanil

Ingrédients non médicinaux : Glycine, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour injection.

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est offert sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre lyophilisée pour injection : fioles de 1 mg ou de 2 mg de rémifentanil

Vous ne devez pas recevoir de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION si :

- le médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de rémifentanil, ou à tout autre ingrédient contenu dans le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres antidouleurs, en vente libre ou non;
- vous êtes atteint d'asthme grave, avez de la difficulté à respirer ou présentez d'autres troubles respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez une occlusion intestinale (blocage des intestins) ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez des douleurs intenses dans l'abdomen;
- vous avez une blessure à la tête;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline, ou en avez pris au cours des deux dernières semaines;
- vous êtes sur le point de subir une chirurgie planifiée ou en avez subi une récemment;
- vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez.

Avant de prendre du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra de faire bon usage du médicament et d'éviter certains effets secondaires. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- vous faites de l'hypotension (basse pression sanguine);
- vous êtes dépressif ou l'avez déjà été;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous avez des problèmes affectant les glandes surrénales ou touchant la prostate;
- vous avez des hallucinations ou des troubles mentaux graves ou en avez eu dans le passé;
- vous avez des migraines;
- vous planifiez une grossesse.

Autres mises en garde pertinentes

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant l'abus de médicaments, la toxicomanie ou la dépendance physique, il est important que vous en parliez à votre médecin.

Grossesse, travail, accouchement et allaitement :

Votre bébé peut être exposé aux opioïdes avant même sa naissance ou lors de l'allaitement. Si tel est le cas, le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut causer des troubles respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson. Votre médecin déterminera si les bienfaits du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION surpassent les risques pour l'enfant à naître ou le nourrisson.

Si vous prenez du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION pendant la grossesse, il est important de ne pas interrompre le traitement brusquement, sans quoi vous pourriez faire une fausse couche ou accoucher d'un mort-né. Votre médecin vous montrera comment diminuer graduellement la prise de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et vous surveillera pendant cette période. De cette manière, on pourra éviter de causer de sérieux torts à l'enfant à naître.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez au RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avant d'entreprendre des tâches qui peuvent exiger une attention particulière. Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements ou;
- une sensation de tête légère.

Ces effets surviennent généralement lors de l'administration de la première dose et d'une augmentation de la posologie.

Trouble des glandes surrénales : Un trouble touchant les glandes surrénales pourrait survenir. Ce trouble, appelé *insuffisance surrénale*, signifie que la production de certaines hormones par ces glandes est insuffisante, ce qui peut se manifester par des symptômes tels que :

- nausées et vomissements;
- sensation de fatigue, de faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes de glandes surrénales si vous avez pris des opioïdes régulièrement depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait effectuer certains tests, vous donner un autre médicament ou mettre graduellement fin à votre traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION.

Syndrome sérotoninergique : Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui modifie gravement la façon dont fonctionnent votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif. Le syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, convulsions, secousses ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la pression sanguine;
- confusion, agitation, énervement, hallucinations, variations de l'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle/Reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION :

- Alcool, y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre qui en contiennent. Vous **ne devez pas** consommer d'alcool pendant le traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, car la combinaison des deux peut entraîner :
 - de la somnolence
 - une respiration anormalement lente ou faible
 - des effets secondaires graves
 - un surdosage mortel

- Autres sédatifs susceptibles d'augmenter la somnolence produite par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments pour soulager la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant la chirurgie)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour faciliter le sommeil ou réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (agents contre la dépression et les troubles de l'humeur). Vous **ne devez pas** prendre de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION si vous prenez actuellement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments employés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves (tels que la schizophrénie)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour le traitement des allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- Certains médicaments utilisés pour les affections cardiaques (p. ex. bêtabloquants)
- Médicaments pour le traitement de la migraine (p. ex. les triptans)
- Millepertuis

Utilisation du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION s'administre par injection.

L'injection doit être administrée :

- uniquement dans un hôpital ou une clinique disposant du matériel approprié pour la surveillance et le soutien;
- par un professionnel de la santé ayant reçu une formation spécifique concernant l'utilisation des anesthésiques intraveineux.

Dose habituelle : Votre médecin décidera de la meilleure dose pour vous, en fonction de votre âge, de votre poids, de votre état de santé, des médicaments que vous prenez actuellement et du type de chirurgie que vous devez subir.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris une quantité trop élevée de RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Les signes de surdosage comprennent les manifestations suivantes :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Effets secondaires possibles du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

Les effets indésirables suivants ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez éprouver lors du traitement par le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Si vous présentez un autre effet secondaire que ceux qui sont listés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou diminution de l'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles visuels
- Faiblesse, manque de coordination musculaire
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Pression sanguine élevée ou faible
- Transpiration excessive
- Sensation d'intense bonheur ou excitation (euphorie)
- Agitation
- Pleurs
- Maux de tête
- Problèmes de vue
- Apnée du sommeil (trouble caractérisé par un arrêt temporaire de la respiration pendant le sommeil)
- Douleur au point d'injection
- Fatigue
- Frissons
- Diminution de l'appétit sexuel (libido), impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Réaction allergique : Démangeaisons ou urticaire, enflure du visage ou des mains, enflure ou picotement dans la bouche ou la		✓	

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
gorge, oppression thoracique, difficulté à respirer			
Somnolence, étourdissements		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière		✓	
Nausées ou vomissements prononcés		✓	
Raideurs musculaires touchant le cou, la poitrine, les mains ou les jambes		✓	
Difficulté à respirer ou oppression thoracique		✓	
PEU FRÉQUENT Éruption cutanée ou démangeaison légères	✓		
Secousses musculaires ou mouvements musculaires incontrôlables	✓		
Douleur, démangeaison, sensation de brûlure, enflure ou masse sous-cutanée au point d'injection	✓		
RARE Surdosage : Hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles ou tonus musculaire faibles, peau moite et froide			✓
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalomes) : Douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : Nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : Palpitations		✓	
Pression sanguine faible : Étourdissements, évanouissements, vertige	✓		
Syndrome sérotoninergique : Agitation ou			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
difficulté à rester immobile, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en composant sans frais le 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation

Le RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être conservé entre 15 °C et 25 °C.

Pour de plus amples renseignements au sujet du RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. On peut se procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>) ou celui du fabricant <http://www.tevacanada.com>; en téléphonant au 1 (800) 268-4127, poste 3; ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : 2 janvier 2019