

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**N<sup>CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION</sup>**

Fioles de 1 mg, 2 mg et 5 mg de rémifentanil (sous forme de  
chlorhydrate de rémifentanil)  
Poudre lyophilisée pour injection  
Stérile

Composante opioïde pour l'anesthésie

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive  
Oakville (Ontario)  
L6H 6R4

Date de révision :  
Le 8 juillet 2021

**Numéro de contrôle : 236788**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	32
RÉFÉRENCES.....	37
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>39</b>

## CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse (i.v.)	1 mg, 2 mg ou 5 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate) par fiole	Glycine, acide chlorhydrique

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est indiqué en administration intraveineuses (i.v.) comme analgésique pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale chez les patients hospitalisés ou externes.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité étant insuffisantes, 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.

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas un analgésique à prendre au besoin (*prn*).

##### Gériatrie (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

##### Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION chez les patients de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

En raison de la présence de glycine dans la composition du produit, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est contre-indiqué pour l'administration épidurale ou intrathécale.

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la matière active CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients présentant un abdomen aigu présumé (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou d'un trouble convulsif.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Restrictions relatives à l'utilisation

**En raison des risques de toxicomanie, d'abus d'opioïdes et de mauvaise utilisation, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit être administré qu'aux patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

#### Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

**CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques**

de chaque patient doivent être évalués avant que CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION soit prescrit, et l'apparition de ces comportements et de cet état doit être surveillée à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

#### **Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE**

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut apparaître avec l'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Cette dépression doit être surveillée chez les patients, en particulier durant la mise en route du traitement par CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ou à la suite d'une augmentation de la dose. En outre, indiquez aux patients les risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment des surdoses mortelles.

#### **Exposition accidentelle**

L'ingestion accidentelle d'une quantité aussi petite qu'une dose de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, en particulier par les enfants, peut provoquer une surdose fatale de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (des instructions concernant l'élimination appropriée figurent dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

#### **Syndrome de sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés**

Une utilisation prolongée de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION par la mère au cours de la grossesse peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Interaction avec l'alcool**

L'ingestion concomitante d'alcool et de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### **Risques associés à l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC**

L'utilisation combinée d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut se solder par une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Neurologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver l'administration concomitante de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options thérapeutiques se sont avérées inefficaces.
- Limiter la posologie et la durée d'administration au minimum requis. Surveiller les patients pour tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation.

## Généralités

**CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION** doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose de chlorhydrate de rémifentanil peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de chlorhydrate de rémifentanil ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Abus et mauvaise utilisation**

Comme tous les opioïdes, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations provoquant une surdose et la mort. Par conséquent, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être prescrit et manipulé avec soin.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi surveiller systématiquement les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section TOXICOLOGIE

### **Appareil cardiovasculaire**

L'administration du chlorhydrate de rémifentanil peut se solder par une grave hypotension chez les patients incapables de maintenir une pression sanguine suffisante en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il faut surveiller chez ces patients l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou d'une augmentation graduelle de la dose de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION.

L'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

On doit éviter d'injecter rapidement les analgésiques opioïdes par voie intraveineuse, car cette manœuvre augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Dépendance / Tolérance**

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est associée à un risque de tolérance et de dépendance physique et psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et de ce fait, se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne sont pas en soi des signes de toxicomanie ni d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement cesser de prendre le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine des doses ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'analgésiques opioïdes, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexplicable, la faiblesse et les bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <Ajustement ou réduction de la dose >**).

### **Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à un médicament ou à l'alcool**

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisée. Il convient de l'administrer à des personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool, en dépendance active ou en rémission, pour un soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque plus élevé d'accoutumance à CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION; on doit faire preuve d'une grande prudence et de vigilance pour atténuer les risques potentiels.

### **Effets gastro-intestinaux**

Il a été établi que le chlorhydrate de rémifentanil et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. Le chlorhydrate de rémifentanil peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Foie / voies biliaires / pancréas**

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

### **Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né**

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

L'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est contre-indiquée chez les femmes enceintes à moins, de l'avis du médecin, les avantages potentiels l'emportent sur le risque. Si CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est administré pendant la grossesse, on portera une attention particulière au syndrome de sevrage aux opioïdes.

### **Effets neurologiques**

**Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :** Le chlorhydrate de rémifentanil doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiants généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques ayant un effet sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, un coma ou la mort pourraient en résulter.

Selon les études d'observation, l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de décès lié aux médicaments, comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il convient de prévoir des risques semblables si l'on utilise des analgésiques opioïdes avec d'autres dépresseurs du SNC (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si le médecin décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en association avec

un analgésique opioïde, il devrait prescrire la dose efficace la plus faible avec une durée d'administration minimale pour les cas d'usage concomitant. Chez les patients à qui l'on administre déjà un analgésique opioïde, on doit prescrire une dose initiale de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, inférieure à ce qui est indiqué pour les cas d'absence d'opioïdes, puis adapter la dose en fonction de la réponse clinique. Si un traitement analgésique opioïde est amorcé chez un patient qui prend déjà des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, on prescrira alors une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et on augmentera progressivement la dose en fonction de la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients pour tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation.

Informez les patients et les personnes soignantes à propos des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsqu'on administre CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Demandez aux patients de ne pas conduire un véhicule ou de manipuler des machines lourdes jusqu'à ce que les effets de l'usage concomitant de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aient été élucidés. Effectuez le dépistage des patients pour tout risque de toxicomanie, y compris l'abus et la mauvaise utilisation des opioïdes, et prévenez les patients du risque de surdose et de décès associé à l'administration additionnelle de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

**Traumatisme crânien :** Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du chlorhydrate de rémifentanil, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide cébrospinal peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. Par ailleurs, le chlorhydrate de rémifentanil peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le chlorhydrate de rémifentanil doit s'employer avec la plus grande précaution et uniquement si son utilisation est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Considérations périopératoires**

L'emploi de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à atténuer la douleur, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être administré aux patients au moins 24 heures avant l'intervention et au cours de la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer de l'analgésie parentérale à une

analgésie orale, s'il y a lieu. Ainsi, si le traitement par CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit se poursuivre après la période postopératoire, une nouvelle posologie doit être utilisée en fonction des nouveaux besoins pour le soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte si cela est nécessaire du point de vue clinique.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être effectuée par un fournisseur de soins de santé ayant reçu une formation et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que le chlorhydrate de rémifentanil et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

### **Utilisation en chirurgie cardiovasculaire**

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

### **Utilisation en neurochirurgie**

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

### **Dysfonctionnement psychomoteur**

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut altérer les aptitudes mentales et / ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être mis au courant des effets combinés de l'administration du chlorhydrate de rémifentanil avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif ou un hypnotique, et l'alcool.

### **Reins**

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

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

### **Appareil respiratoire**

**Dépression respiratoire** : L'utilisation d'opioïdes entraîne une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle, même lorsque ceux-ci sont pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est

pas immédiatement décelée et traitée, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. Le traitement de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le chlorhydrate de rémifentanil doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont le volume de réserve est considérablement réduit, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, mais le risque est le plus élevé au moment de l'amorce du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on amorce le traitement avec CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et à la suite d'une augmentation de la dose.

La dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus fréquente chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, car leur pharmacocinétique ou leur clairance peut être modifiée par rapport à celle de patients plus jeunes et en bonne santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il faut administrer la bonne posologie de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et réaliser une titration. Le fait de surestimer la dose de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique :** Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'amorce du traitement et lors de la titration par CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peuvent inhiber la commande ventilatoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

### **Populations particulières**

**Groupes à risques particuliers :** CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients présentant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, un hypothyroïdisme, un myxoœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou une sténose de l'urètre.

**Femmes enceintes :** Aucune étude n'a été réalisée chez les humains. CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION traverse la barrière placentaire et il est contre-indiqué chez les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur le risque.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut occasionner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, tout comme le syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peuvent être potentiellement mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation**). Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne devraient pas cesser brusquement leur traitement; ceci pourrait entraîner des complications associées à la grossesse comme une fausse-couche ou une mortinaissance. Cette diminution progressive doit se faire lentement et sous surveillance médicale afin d'éviter les événements indésirables graves pour le fœtus.

### **Travail, accouchement et allaitement :**

Comme les opioïdes risquent de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel, CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est contre-indiqué chez les femmes en travail et qui allaitent à moins que, de l'avis du médecin, les avantages potentiels l'emportent sur le risque. Le nourrisson peut présenter une dépression respiratoire potentiellement mortelle si des opioïdes sont administrés à la mère au cours du travail. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est utilisé chez cette population.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Le profil d'innocuité et d'efficacité de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'a pas été évalué dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et États pathologiques, Gériatrie**).

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

### **Personnes atteintes d'obésité morbide**

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

### **Patients de classe ASA III ou i.v.**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

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

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

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

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

Environ 2 492 patients ont été exposés au rémifentanil dans des études cliniques contrôlées. La fréquence des effets indésirables survenus lors d'anesthésies générales à des doses recommandées de chlorhydrate de rémifentanil apparaît au **tableau 1**.

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

Selon des données d'analyse du risque cardiaque obtenues dans le cadre d'études sur l'anesthésie générale menées auprès de patients non cardiaques, l'incidence d'hypotension chez des patients présentant des facteurs de risque cardiaque (soit un âge > 65 ans, l'utilisation concomitante d'un médicament pour le cœur) est plus élevée pour le rémifentanil que pour le médicament de comparaison (27 et 12 % respectivement).

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

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

**\*\* Comprise dans l'incidence de la rigidité musculaire est la rigidité de la paroi thoracique (5 %). L'incidence globale de**

Tableau 1 Effets indésirables $\geq$ 1% dans les études sur l'anesthésie générale aux doses recommandées de rémifentanil*				
Effets indésirables	Induction/maintien		Après arrêt de l'administration	
	Rémifentanil (n=921)	Alfentanil / Fentanyl (n=466)	Rémifentanil (n=929)	Alfentanil / Fentanyl (n=466)
rigidité musculaire est réduite à $<$ 1 % lorsque le rémifentanil est administré en concomitance avec un agent d'induction hypnotique ou après celui-ci.				

**Sédation** : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes naïves aux opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer en raison de la fatigue prolongée qui fait suite au soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on l'augmente de nouveau après trois à quatre jours, car, manifestement, la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

**Nausées et vomissements** : La nausée est un effet indésirable courant à la suite de l'amorce du traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone stimulant des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La fréquence des nausées diminue lorsque le traitement par les analgésiques opioïdes est continu. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint d'un cancer, l'évaluation des nausées devrait comprendre les causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents gastro-intestinaux procinétiques.

**Constipation** : Pratiquement tous les patients sont constipés à la suite de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge de l'élimination intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

Les effets indésirables suivants, associés aux analgésiques opioïdes, sont moins fréquents et comprennent ceux qui ont été déclarés dans les essais cliniques portant sur CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, qu'ils soient liés ou non au chlorhydrate de rémifentanil.

### **Effets indésirables du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)**

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

### **Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**

Des réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées, quoique très rarement, chez des patients qui recevaient le chlorhydrate de rémifentanil en concomitance avec un ou plusieurs agents anesthésiants.

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

Les rapports de 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 sérotonergique comme un inhibiteur sélectif du recaptage de sérotonine ou un inhibiteur sélectif du recaptage de la norépinéphrine. (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

#### **Interactions médicament-médicament**

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

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

#### **Interaction avec les benzodiazépines et 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, anesthésiants généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et des bêta-bloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Réserver l'administration concomitante de ces

médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques se sont avérées inefficaces. Limiter la posologie et la durée d'administration au minimum requis. Surveiller étroitement les patients pour tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) et Troubles psychomoteurs**). CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux peut s'en trouver augmenté.

#### Médicaments sérotonergiques

L'administration concomitante du rémifentanil avec un agent sérotonergique, 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 aussi **EFFETS INDÉSIRABLES**)

#### **Interactions avec le mode de vie**

Les personnes prenant ce médicament doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

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

L'injection rapide par voie intraveineuse d'analgésique opioïde augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

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

On a signalé des cas de conscience peropératoire chez des patients de moins de 55 ans lorsque le rémifentanil a été administré avec le propofol à des vitesses de perfusion  $\leq 75$  mcg / kg / min. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer le propofol à des vitesses de

perfusion < 100 mcg / kg / min avec le rémifentanil dans le cas d'une anesthésie intraveineuse totale chez des patients de moins de 55 ans.

L'administration en bolus i.v. ne doit être réalisée que chez les patients intubés pendant le maintien de l'anesthésie générale. Pour l'induction de l'anesthésie chez les patients non intubés, une dose unique de rémifentanil, ne dépassant pas 1 mcg / kg, peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.

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

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

<b>Tableau 2</b>			
<b>Guide posologique</b>			
<b>Phase</b>	<b>Vitesse de perfusion i.v. continue de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (mcg / kg / min)</b>	<b>Intervalles des vitesses de perfusion de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (mcg / kg / min)</b>	<b>Doses supplémentaires en bolus i.v. de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (mcg / kg)</b>
<b>Induction de l'anesthésie</b> (jusqu'à l'intubation)	0,5 à 1†		
<b>Maintien de l'anesthésie à l'aide de :</b>			
Protoxyde d'azote (66 %)	0,4	0,1 à 2	0,5 à 1
Isoflurane (dose initiale : 0,5 CAM)	0,25	0,05 à 2	0,5 à 1
Propofol (dose initiale : 100 mcg / kg / min)	0,25	0,05 à 2	0,5 à 1
† Une dose initiale de 1 mcg / kg peut être administrée sur une période de 30 à 60 secondes.			

### **Pendant l'induction de l'anesthésie**

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

### **Pendant le maintien de l'anesthésie**

Après l'intubation endotrachéale, la vitesse de perfusion du rémifentanil doit être diminuée selon le guide posologique présenté au **tableau 2**. Étant donné l'effet rapide et la courte durée d'action du rémifentanil, la vitesse d'administration durant l'anesthésie peut être augmentée de 25 % à 100 % ou abaissée de 25 % à 50 % toutes les 2 à 5 minutes pour obtenir l'effet désiré sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ . En réaction à une anesthésie légère ou à des épisodes

transitoires d'intense stress chirurgical, des doses supplémentaires sous forme de bolus de 0,5 à 1 mcg / kg peuvent être administrées toutes les 2 à 5 minutes. Aux vitesses de perfusion > 1 mcg / kg / min, il faudrait considérer un accroissement des doses d'anesthésiques concomitants afin d'augmenter la profondeur de l'anesthésie.

### **Directives pour l'interruption**

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

Le choix de l'analgésique doit être approprié selon l'intervention chirurgicale du patient et le niveau du suivi postopératoire.

### **Personnes âgées**

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Chez les personnes âgées (> 65 ans), la dose initiale de rémifentanil doit être réduite de 50 %, puis ajustée selon les besoins de chaque patient, en raison d'une plus grande sensibilité aux effets pharmacologiques chez ces sujets. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Patients obèses**

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

### **Médicament précédant l'anesthésie**

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

### Individualisation des vitesses de perfusion

Les vitesses de perfusion de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peuvent être individualisées pour chaque patient selon le **tableau 3**.

<b>Tableau 3</b>			
<b>Vitesses de perfusion de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (mL / kg / h)</b>			
<b>Vitesse de perfusion du médicament (mcg / kg / min)</b>	<b>Vitesse de perfusion (mL / kg / h)</b>		
	<b>25 mcg / mL</b>	<b>50 mcg / mL</b>	<b>250 mcg / mL</b>
0,05	0,12	0,06	0,012
0,075	0,18	0,09	0,018
0,1	0,24	0,12	0,024
0,15	0,36	0,18	0,036
0,2	0,48	0,24	0,048
0,25	0,6	0,3	0,06
0,5	1,2	0,6	0,12
0,75	1,8	0,9	0,18
1,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,0	1,5	0,3
1,5	3,6	1,8	0,36
1,75	4,2	2,1	0,42
2,0	4,8	2,4	0,48

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

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

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

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

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

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

### **Dépendance physique :**

La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement avec une administration chronique d'opioïdes, dont CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal,

éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements. Après avoir soulagé avec succès la douleur d'intensité modérée à intense, on doit envisager périodiquement de réduire la dose d'opioïdes. Il se peut que l'administration de plus petites doses, voire même l'arrêt complet du traitement opioïde, soit réalisable grâce à l'amélioration de l'état physique ou mental du patient. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés graduellement du médicament, si l'effet analgésique n'est plus nécessaire. Chez les patients recevant un traitement satisfaisant par des analgésiques opioïdes, le sevrage graduel du médicament entraîne des symptômes généralement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction progressive du traitement doit être personnalisée d'après le patient et effectuée sous surveillance médicale.

On doit faire savoir au patient que la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde diminue sa capacité de tolérer ces médicaments. S'il faut instaurer de nouveau le traitement, on doit commencer par la dose la plus faible et augmenter progressivement la posologie pour éviter le surdosage.

Les analgésiques opioïdes ne peuvent procurer qu'un soulagement efficace partiel à la douleur dysesthésique, à la névralgie post-herpétique, à la douleur lancinante, à la douleur liée à l'activité et à certains types de céphalées. Cela ne veut pas dire qu'on ne doit pas faire d'essais adéquats d'analgésiques opioïdes chez les patients atteints d'un cancer évolué qui présentent certaines de ces formes de douleur. Il se peut qu'à un stade précoce il soit nécessaire d'orienter ces patients vers d'autres formes de thérapie analgésique.

### **Administration**

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

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

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

## Reconstitution :

### Produits parentéraux :

### Préparation pour administration

Pour obtenir la solution reconstituée, ajouter 1 mL de diluant par mg de rémifentanil. Bien agiter jusqu'à dissolution. Une fois reconstituée selon les directives, la solution contient environ 1 mg de principe actif de rémifentanil par 1 mL. CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être reconstitué et dilué en une concentration finale recommandée de 25, 50 ou 250 mcg / mL avant l'administration comme cela est indiqué aux **tableaux 7 et 8** ci-dessous.

**CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne doit pas être administré sans être dilué.** CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ne renferme pas d'agents de conservation antimicrobiens et, par conséquent, il faut user de prudence pour assurer la stérilité des solutions préparées.

Si la nature de la solution et du contenant le permettent, les solutions parentérales doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. Après reconstitution, le produit doit se présenter sous forme de liquide clair, incolore, dépourvu de toute particule de matière visible.

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut être reconstitué et dilué à des concentrations de 20 à 250 mcg / mL dans l'une ou l'autre des solutions intraveineuses suivantes :

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

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION s'est révélé compatible avec ces solutions intraveineuses lorsque coadministré au moyen d'un dispositif pour administration i.v. en cours.

<b>Format de la fiole (mg de rémifentanil base)</b>	<b>Volume de diluant à ajouter à la fiole</b>	<b>Volume approximatif obtenu*</b>	<b>Concentration nominale</b>
1 mg	1 mL	1 mL	1 mg/mL
2 mg	2 mL	2 mL	1 mg/mL
5 mg	5 mL	5 mL	1 mg/mL

\* Les densités de l'eau et de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION reconstitué ne sont pas significativement différentes.

<b>Tableau 8</b>			
<b>Dilution de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION</b>			
<b>Concentration finale</b>	<b>Quantité de rémifentanil dans chaque fiole</b>	<b>Volume à ajouter pour dilution*</b>	<b>Volume final après dilution</b>
25 mcg / mL	1 mg	39 mL	40 mL
	2 mg	78 mL	80 mL
	5 mg	195 mL	200 mL
50 mcg / mL	1 mg	19 mL	20 mL
	2 mg	38 mL	40 mL
	5 mg	95 mL	100 mL
250 mcg / mL	5 mg	15 mL	20 mL

\* Les quantités indiquées sont celles qui doivent être ajoutées après que CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION a été reconstitué en solution de 1 mg / mL, comme cela est indiqué au **tableau 7** ci-dessus.

### **Compatibilité avec d'autres agents thérapeutiques**

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION s'est révélé compatible avec le propofol injectable lorsqu'on l'administre dans un dispositif pour perfusion i.v. en cours. La compatibilité de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec d'autres agents thérapeutiques n'a pas fait l'objet d'évaluations.

### **Incompatibilités**

Des estérases non spécifiques des produits sanguins peuvent conduire à l'hydrolyse du rémifentanil en son métabolite, l'acide carboxylique. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec du sang, du sérum ou du plasma dans la même tubulure i.v.

Remarque : Si la nature de la solution et du contenant le permettent, les solutions parentérales doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. Après reconstitution, le produit doit se présenter sous forme de liquide clair, incolore, dépourvu de toute particule de matière visible.

### **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

Dans les cas de surdosage avéré ou soupçonné, il faut cesser l'administration du rémifentanil, maintenir la perméabilité des voies aériennes, procéder à une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et maintenir une fonction cardiovasculaire appropriée. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un inhibiteur neuromusculaire ou un

antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  peut être nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée. On peut employer des liquides intraveineux et des agents vasopresseurs pour le traitement de l'hypotension, ainsi que d'autres mesures de soutien. Le glycopyrrolate ou l'atropine peuvent être utilisés pour le traitement de la bradycardie et (ou) de l'hypotension.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

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

### **Pharmacodynamique**

#### **Système nerveux central**

Le chlorhydrate de rémifentanil produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral qu'à une augmentation de la concentration en CO<sub>2</sub> et à une stimulation électrique.

Le chlorhydrate de rémifentanil réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent apparaître aux doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le chlorhydrate de rémifentanil cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques

(p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à l'oxycodone.

### **Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses**

Le chlorhydrate de rémifentanil cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du colon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

### **Appareil cardiovasculaire**

Le chlorhydrate de rémifentanil peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Des manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, une rougeur, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

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

### **Système endocrinien**

Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatique. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

### **Système immunitaire**

Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore l'importance clinique de ces observations.

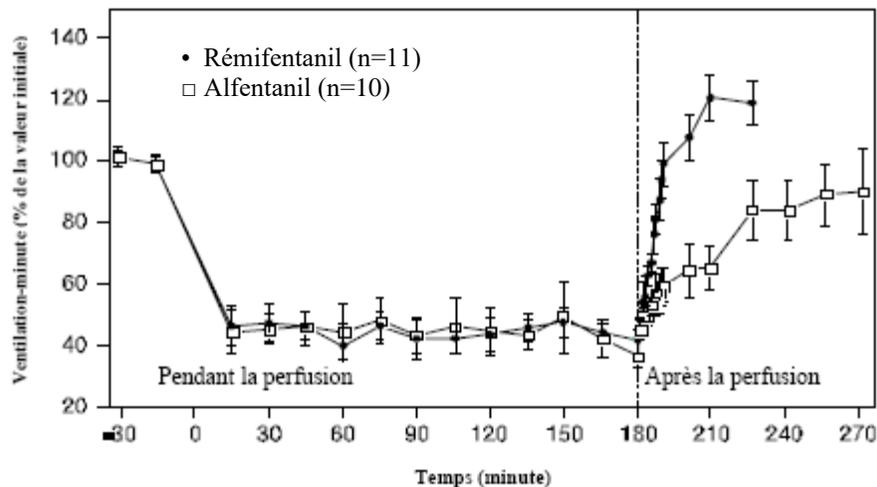
### **Hémodynamique**

Chez des patients recevant une prémédication, puis soumis à l'anesthésie, des perfusions d'une minute de < 2 mcg / kg de rémifentanil ont provoqué une hypotension et une bradycardie dépendantes de la dose. Alors que des doses additionnelles > 2 mcg / kg (jusqu'à 30 mcg / kg) n'entraînent pas de diminutions de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle supplémentaires, la durée des variations hémodynamiques est accrue proportionnellement aux concentrations sanguines obtenues. Les effets hémodynamiques de pointe se produisent dans les 3 à 5 minutes après l'administration d'une dose unique de rémifentanil ou après une augmentation de la vitesse de perfusion. Le glycopyrrolate, l'atropine et les inhibiteurs neuromusculaires vagolytiques atténuent les effets hémodynamiques liés au rémifentanil. Lorsqu'on le juge approprié, la bradycardie et l'hypotension peuvent être inversées par une diminution de la vitesse de perfusion du rémifentanil ou de la dose d'anesthésiques concomitants, ou par l'administration de liquides ou de vasopresseurs.

### **Respiration**

Le rémifentanil occasionne une dépression respiratoire proportionnelle à la dose. À la différence des autres analogues du fentanyl, la durée d'action du rémifentanil à une dose donnée

n'augmente pas avec l'accroissement de la durée d'administration, étant donné l'absence d'accumulation de médicament. Lorsqu'on a administré des doses de rémifentanyl et d'alfentanyl produisant le même niveau de dépression respiratoire, le rétablissement de la fonction respiratoire après des perfusions de trois heures a été plus rapide et moins variable avec le rémifentanyl (voir la **figure 1**).



**Figure 1: Rétablissement de la fonction respiratoire après des doses équivalentes\* de rémifentanyl et d'alfentanyl en utilisant la ventilation minute stimulée par CO<sub>2</sub> chez des volontaires ( $\pm 1,5$  ETM)**

\* Les doses équivalentes se réfèrent au niveau de dépression respiratoire

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

### Rigidité musculaire

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

### Anesthésie

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

## Sexe

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

## Pharmacocinétique

### Absorption

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

### Distribution

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

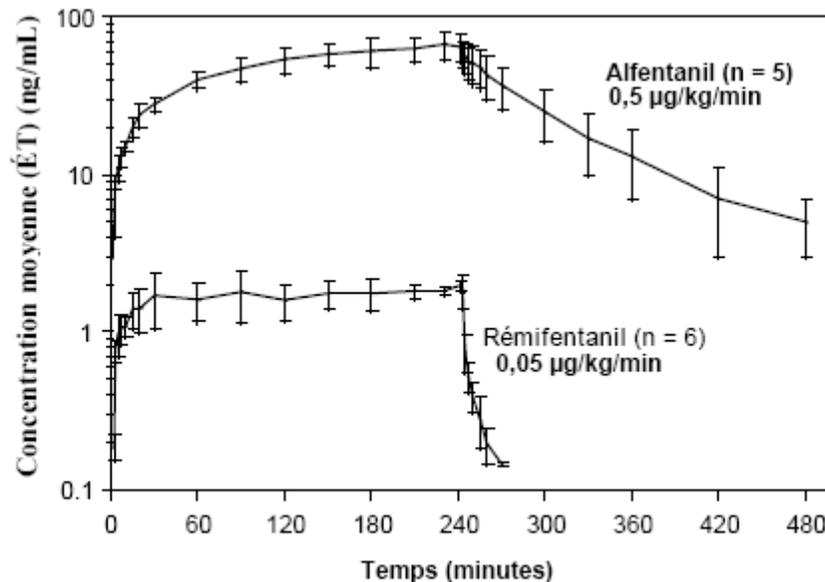
### Métabolisme

Le rémifentanil est un opioïde métabolisé par des estérases. Une liaison ester instable rend ce composé susceptible d'hydrolyse par des estérases non spécifiques dans le sang et les tissus. Cette hydrolyse entraîne la production d'un métabolite d'acide carboxylique (3-[4 méthoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phénylamino]-1-pipéridine]acide propanoïque), et représente la principale voie métabolique pour le rémifentanil (> 95 %). Le métabolite d'acide carboxylique est essentiellement inactif (1/4 600 aussi puissant que le rémifentanil chez le chien) et est par la suite excrété par les reins avec une demi-vie d'élimination d'environ 90 minutes. Le rémifentanil n'est pas métabolisé par la cholinestérase plasmatique (pseudocholinestérase) et n'est pas métabolisé de façon appréciable par le foie ou les poumons.

### Excrétion

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

Contrairement aux autres analogues du fentanyl, la durée d'action n'augmente pas avec l'administration prolongée.



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

### Titrage à l'effet

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

### ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION doit être conservé entre 15 et 30 °C. Les solutions reconstituées et diluées de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION (de 20 à 250 mcg / mL) sont stables pendant 24 heures à la température ambiante pour toutes les solutions intraveineuses recommandées, sauf pour celles qui contiennent la solution de Ringer au lactate (stables pendant 4 heures).

### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est présenté comme suit :

- Poudre de 1 mg de rémifentanil base lyophilisé en fioles de 3 mL (boîtes de 10)
- Poudre de 2 mg de rémifentanil base lyophilisé en fioles de 3 mL (boîtes de 10)
- Poudre de 5 mg de rémifentanil base lyophilisé en fioles de 6 mL (boîtes de 10)

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Dénomination**

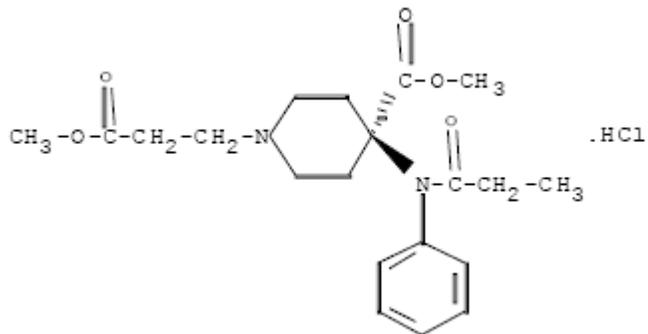
**commune :** chlorhydrate de rémifentanil

**Nom chimique :** acide-1-pipéridinepropanoïque, 4-(méthoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phénylamino] -, ester méthylique, monochlorhydrate

**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.HCl

**Masse moléculaire :** 412,9

**Formule développée :**

**Propriétés physicochimiques :**

Caractéristiques physiques : Solide, blanc à blanc cassé

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

Point de fusion : environ 205 °C

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

Composition : CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION renferme 1 mg, 2 mg ou 5 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate) par fiole. Les ingrédients non médicinaux

comprennent de la glycine (15 mg) et de l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamique

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

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

Les études sur la liaison aux récepteurs ont confirmé que le rémifentanil présentait une sélectivité à l'égard des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Les valeurs de la  $CE_{50}$  du rémifentanil pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  ont été de 2,6 nM, 66 nM et 6,1  $\mu$ M, respectivement. Dans des tissus isolés, le rémifentanil s'est révélé un puissant agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  dont les effets étaient renversés par l'antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ , le naltrexone, mais non par les antagonistes des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$ , ICI 174864 et norbinaltorphimine, respectivement. Par conséquent, bien que le rémifentanil ait présenté une certaine affinité à l'égard des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$  lors d'essais sur la liaison, l'efficacité intrinsèque est insuffisante pour produire une activation significative de ces récepteurs.

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

#### Pharmacocinétique

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

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

<sup>a</sup> Basé sur la dose maximale en bolus recommandée chez l'humain (2 mcg / kg)

Dans toutes les études, le rémifentanil a entraîné les signes prévus d'intoxication aux agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  lorsqu'on l'a administré en fortes doses uniques par bolus intraveineux à des souris, à des rats et à des chiens non ventilés. Dans les études portant sur le rat et la souris, aucune modification macroscopique ou microscopique n'a pu être attribuée à l'administration du rémifentanil. Des microhémorragies cérébrales provoquées par l'hypoxie ont été observées chez le chien, mais ces réactions n'étaient plus perceptibles chez les chiens sacrifiés 14 jours après l'administration, ce qui semble indiquer que l'effet est réversible.

## Toxicité à long terme

### Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie d'administration	Dose	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Perfusion i.v. continue	Jusqu'à 5 mcg / kg / min	2 semaines	↓ consommation alimentaire et gain pondéral, ↓ grains de zymogène des cellules pancréatiques acineuses, ↑ glucose sérique
	Bolus i.v.	Jusqu'à 2,5 mcg / kg / jour	4 semaines	↓ poids absolu et relatif des épидидymes
Chien	Perfusion i.v.	Jusqu'à 0,25 mcg / kg / min	2 semaines	↓ consommation alimentaire et gain pondéral
	Bolus i.v.	Jusqu'à 40 mcg / kg / jour*	4 semaines	microhémorragies cérébrales
	Bolus intrathécal	100 à 1 600 mcg**	19 jours	agitation, douleur, ↑ fréquence cardiaque et tension artérielle, dysfonction des membres postérieurs
* La dose a été réduite à 1,0 mg / kg / jour au jour 5 en raison de la gravité des signes cliniques. ** La dose initiale a été doublée chaque jour jusqu'à 1 600 mcg, après quoi la dose maximale tolérée (800 mcg) a été administrée chaque jour pendant 14 jours.				

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

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

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

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

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

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

### **Reproduction et tératologie**

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

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

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

Le rémifentanil s'est révélé génotoxique pour les cellules des mammifères *in vitro* lors de l'analyse des mutations du lymphome de la souris. Des concentrations de rémifentanil 4 000 fois supérieures à celles observées dans les usages cliniques (50 ng / mL) se sont révélées mutagènes seulement lorsqu'il y avait activation métabolique.

## RÉFÉRENCES

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

1. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Graham CL, Batenhorst RL, Camporesi EM. Naloxone reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanil. *Anesthesiology* 1993;79(3A):A1203.
2. Dershwitz M, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Hoke JF, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease compared with normal subjects. *Anesthesiology* 1994;81:A377.
3. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short action opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79(5):881-92.
4. Fragan RJ. Implications of the use of remifentanil on patient outcomes. *Eur J Anesth* 1995;12(10):75-6.
5. Glass PSA. Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anesth* 1995;12(10):73-4.
6. Hoke JF, Muir KT, Glass PSA, Shlugman D, Rosow CE, Derschwitz M, Michalowski P. Pharmacokinetics (PK) of remifentanil (R) and its metabolite (GR90291) in subjects with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57(2):1-55.
7. James MK. Remifentanil and anaesthesia for the future. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3(4):331-40.
8. Kapila A, Lang E, Glass P, Sebel P, Shlugman D, Hill A, Wood M, Batenhorst R, Goodman D. MAC reduction of isoflurane by remifentanil. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A378.
9. Marton JP, Hardman HD, Kamiyama Y, Donn KH, Glass PSA. Analgesic efficacy of single escalating doses of G187084B administered intravenously to healthy male volunteers. *Anesthesiology* 1991;75:A378.
10. Minto CF, Schinder THW, Cohane CA, Gambus PH, Lemmens H, Shafer SL. The hemodynamic effects of remifentanil in volunteers over 70 years. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A11.
11. Monk TG, Batenhorst RL, Folger WH, Kirkham AJT, Lemon DJ, Martin KJ, Venker DC. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous narcotic anaesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:S293.
12. Robinson C, Castaher J. Remifentanil hydrochloride. *Drugs of the future* 1994;19(12):1088-92.

13. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80:990-3.
14. Shlugman D, Dufore S, Dershwitz M, Michalowski P, Hoke J, Muir KT, Dosow C, Glass PSA. Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal impairment compared to matched controls. *Anesthesiology* 1994;81(3A):A1417.
15. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903.
16. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996;52(3):417-27.
17. Ultiva<sup>®</sup>, Laboratoires Abbott Ltée, Monographie de produit, numéro de contrôle: 158347, le 2 novembre 2012.

**VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**<sup>N</sup>CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION**

Fioles de 1 mg, 2 mg et 5 mg de rémifentanil (sous forme de chlorhydrate de rémifentanil)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance de ce médicament. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION.

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
  - **Vous pouvez éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles lorsque vous prenez CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Ces difficultés sont moins susceptibles de se produire si vous prenez le médicament selon la posologie indiquée par votre médecin. Les femmes qui prennent des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement font courir le risque à leur bébé d'éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.**
  - **Ne donnez jamais CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**
  - **Si vous avez pris CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Cependant, votre grossesse, que ce soit durant des périodes courtes ou prolongées, ou qu'il s'agisse de petites ou de grandes doses, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels, après la naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
    - **changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide);**
    - **le bébé est anormalement difficile à réconforter;**
    - **tremblements;**
    - **augmentation du volume des selles, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.**
- Consultez un médecin immédiatement pour votre bébé.**
- **L'administration de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION en association à d'autres médicaments opioïdes, à des benzodiazépines, à l'alcool, ou à d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma, et même la mort.**

### **Pourquoi CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est-il utilisé ?**

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un analgésique (antidouleur). On l'administre avec d'autres médicaments utilisés par votre médecin pour l'anesthésie. Le médicament pourrait vous être administré :

- avant et / ou pendant l'intervention chirurgicale;
- si vous subissez des procédures médicales douloureuses;

### **Comment CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION agit-il ?**

CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est un analgésique à action rapide qui appartient à la classe des médicaments appelés « opioïdes ». Il offre un soulagement analgésique à court terme. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses précises de la moelle épinière et du cerveau.

### **Quels sont les ingrédients de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ?**

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de rémifentanil

Ingrédients non médicinaux : Glycine, acide chlorhydrique

### **CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Poudre lyophilisée pour injection : fioles de 1 mg, 2 mg et 5 mg de rémifentanil

### **Ne prenez pas CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION si :**

- Votre médecin ne vous l'a pas prescrit.
- Vous êtes allergique au chlorhydrate de rémifentanil ou à d'autres ingrédients de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION
- Vous pouvez contrôler votre douleur par la prise occasionnelle d'autres analgésiques, ce qui comprend les analgésiques vendus sans ordonnance.
- Vous souffrez d'asthme grave ou d'autres troubles respiratoires, ou vous avez de la difficulté à respirer.
- Vous avez des problèmes cardiaques.
- Vous avez une occlusion intestinale, ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- Vous souffrez de douleurs abdominales intenses.
- Vous avez subi un traumatisme crânien.
- Vous risquez de subir des convulsions.
- Vous souffrez d'alcoolisme.
- Vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranylcypromine, de la moclobémide ou de la sélégiline).
- Vous allez subir, ou vous avez eu récemment, une chirurgie prévue.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez une grossesse ou vous accouchez.
- Vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et**

**pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- Vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments illicites ou prescrits.
- Vous avez une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire.
- Vous avez une maladie cardiaque.
- Vous avez une faible tension artérielle.
- Vous souffrez / avez déjà souffert de dépression.
- Vous souffrez d'une constipation chronique ou grave.
- Vous avez des problèmes de glandes surrénales ou de la prostate.
- Vous avez présentement ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale graves.
- Vous souffrez de migraines.
- Vous prévoyez une grossesse.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :** Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

**Grossesse, allaitement, travail et accouchement**

Les opioïdes peuvent être transmis à l'enfant à naître ou allaité. CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité. Votre médecin déterminera si l'utilisation de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION l'emporte sur les risques pour l'enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre le médicament, car cela pourrait causer une fausse couche ou une mortinaissance. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître.

**Conduire et utiliser des machines :** Avant d'exécuter des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de connaître votre réaction à CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION; il peut causer les effets suivants :

- somnolence;
- étourdissements;
- sensation de vertige.

Ces manifestations se produisent habituellement après l'ingestion de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

**Trouble de la grande surrénale :** Vous pouvez présenter un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements;

- lassitude, faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à votre glande surrénale si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION.

**Syndrome sérotoninergique :** CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pouvez présenter le syndrome sérotoninergique si vous prenez CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, raideur, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, difficulté à rester en place, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

**Fonction sexuelle et reproduction :** L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

**Mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les éléments suivants pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION :**

- Alcool, ce qui comprend les médicaments sur ordonnance et les médicaments sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. **Abstenez-vous** de boire de l'alcool lorsque vous prenez CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION. Le mélange peut causer les effets suivants :
  - somnolence
  - respiration inhabituellement lente ou faible
  - effets secondaires graves
  - surdose fatale
- Autres sédatifs qui peuvent accentuer la somnolence causée par CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur).
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant l'intervention chirurgicale).

- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou pour réduire l'anxiété).
- Antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter les désordres psychologiques ou émotionnels graves (comme la schizophrénie).
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies).
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements).
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos.
- Certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants).
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
- Millepertuis

### **Comment prendre CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION :**

**CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION est administré par injection.**

L'injection doit être administrée :

- seulement dans un hôpital ou une clinique qui possède un équipement approprié de surveillance et de soutien.
- par un professionnel de la santé spécialement formé dans l'utilisation de l'anesthésie par voie intraveineuse.

**Posologie usuelle :** Votre médecin décidera de la meilleure dose pour vous et ce, en fonction de votre âge, de votre poids, de votre état de santé, des médicaments que vous prenez présentement et du type de chirurgie que vous devez subir.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les signes de surdose sont notamment les suivants :

- respiration inhabituellement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION ?**

En prenant CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissements
- Nausées, vomissements ou faible appétit
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Tension artérielle élevée ou faible
- Transpiration excessive
- Sentiment de bonheur intense ou d'excitation (euphorie)
- Agitation
- Tendance à pleurer
- Maux de tête
- Troubles de vision
- Apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par l'arrêt temporaire de la respiration pendant le sommeil)
- Douleur au point d'injection
- Lassitude
- Frissons
- Baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), stérilité

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un secours médical immédiat
	Uniquement si l'effet est intense	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> Réaction allergique : démangeaisons ou urticaire, gonflement du visage ou des mains, gonflement ou picotement dans la bouche ou la gorge, constriction abdominale, difficulté à respirer		x	
Somnolence, étourdissements		x	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		x	
Nausées ou vomissements intenses		x	
Raideur musculaire: cou, poitrine, mains ou jambes		x	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un secours médical immédiat
	Uniquement si l'effet est intense	Dans tous les cas	
Difficultés à respirer ou constrictions abdominales		x	
<b>PEU COURANT</b> Éruption cutanée légère ou démangeaisons	x		
Convulsions musculaires ou mouvements musculaires involontaires	x		
Douleur, démangeaisons, sensation de brûlure, gonflement ou masse sous la peau où l'aiguille est introduite	x		
<b>RARE</b> Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles faibles ou tonus musculaire faible, peau moite et froide			x
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			x
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			x
Occlusion intestinale (fécalomes) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			x
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhées, anxiété, frissons, peau moite et froide, courbatures, perte d'appétit, transpiration		x	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations		x	
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissements, vertige	x		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou difficulté à rester en			x

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un secours médical immédiat
	Uniquement si l'effet est intense	Dans tous les cas	
place, perte de contrôle musculaire ou convulsions musculaires, tremblements, diarrhée			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;  
ou
- Téléphonant sans frais, 1-866-234-2345;

*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.*

#### **Conservation :**

Il faut conserver CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION entre 15 et 30 °C.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de CHLORHYDRATE DE RÉMIFENTANIL POUR INJECTION, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est accessible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.sterimaxinc.com>), ou en composant le 1-800-881-3550.

Ce dépliant a été rédigé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 8 juillet 2021