
Notice : information de l'utilisateur

Ultiva 1 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion
Ultiva 2 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion
Ultiva 5 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion

Rémifentanil

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ultiva et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ultiva?
3. Comment administrer Ultiva?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ultiva ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ultiva et dans quel cas est-il utilisé ?

Ultiva contient un médicament appelé « rémifentanil ». Celui-ci appartient au groupe de médicaments appelés « opioïdes », qui sont utilisés pour soulager la douleur. Ultiva se différencie des autres médicaments de ce groupe par son début d'action très rapide et sa très courte durée d'action.

Ultiva est utilisé :

- Pour vous empêcher de sentir la douleur avant et pendant une opération
- Pour vous empêcher de sentir la douleur lorsque vous êtes sous respiration artificielle dans une Unité de Soins Intensifs (pour les patients âgés de 18 ans et plus).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Ultiva ?

N'utilisez jamais Ultiva :

- si vous êtes allergique au rémifentanil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux analogues du fentanyl (analgésiques similaires au fentanyl et apparentés à la classe de médicaments connus sous le nom d'opioïdes).
- en injection dans le canal rachidien.
- comme unique traitement pendant l'induction de l'anesthésie.

➔ Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des mises en garde ci-dessus vous concerne, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant l'administration d'Ultiva.

Avertissements et précautions

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments opioïdes, comme la morphine ou la codéine.
- si vous souffrez d'une insuffisance respiratoire (vous pouvez être plus sensible aux difficultés respiratoires)

-
- si vous avez plus de 65 ans, si vous êtes affaibli(e) ou si vous avez une diminution du volume sanguin et/ou si votre tension artérielle est basse (vous êtes plus sensible aux troubles du rythme cardiaque).
- ➔ Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des mises en garde ci-dessus vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant l'administration d'Ultiva.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser le rémifentanyl :

- si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction »);
- si vous fumez;
- si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.

Ce médicament contient du rémifentanyl, qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'analgésiques opioïdes peut rendre le médicament moins efficace (vous présentez une accoutumance). Elle peut également entraîner une dépendance et une consommation excessive qui peuvent aboutir à un surdosage pouvant menacer le pronostic vital. Si vous craignez de devenir dépendant(e) à Ultiva, il est important de consulter votre médecin.

Des réactions de sevrage comprenant des battements de cœur rapides, une pression artérielle élevée et une agitation ont été occasionnellement rapportées lors de l'arrêt brutal du traitement par ce médicament, en particulier lorsque le traitement a duré plus de 3 jours (voir également rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels). Si vous présentez ces symptômes, votre médecin pourra vous demander de reprendre le médicament tout en réduisant progressivement la dose.

Autres médicaments et Ultiva

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- des médicaments pour le cœur ou la tension artérielle, comme des bêtabloquants ou des antagonistes du calcium.
- des médicaments pour le traitement de la dépression tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Il est déconseillé d'utiliser ces médicaments en même temps qu'Ultiva car ils peuvent augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital.

L'utilisation concomitante d'Ultiva et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés peut augmenter le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire) et de coma, et peut menacer le pronostic vital. Pour cette raison, l'utilisation concomitante doit uniquement être envisagée lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est possible. L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs neuropathiques ou l'anxiété (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et peut menacer le pronostic vital.

Cependant, si votre médecin vous prescrit Ultiva en association avec des sédatifs, il doit limiter la dose et la durée du traitement concomitant.

Veillez signaler à votre médecin les sédatifs que vous prenez et suivre étroitement la dose prescrite par votre médecin. Il pourrait être utile de demander à des amis ou des proches d'être vigilants vis-à-vis de l'apparition des signes et symptômes mentionnés ci-dessus. Si vous présentez de tels symptômes, contactez votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

En cas d'administration de ce médicament pendant la grossesse, votre médecin mettra en balance les bénéfices pour vous et les risques pour votre bébé.

Si ce médicament vous est administré pendant le travail ou à l'approche de l'accouchement, il peut affecter la respiration de votre bébé. Vous et votre bébé serez surveillés pour détecter tout signe de somnolence excessive et de difficulté à respirer.

Après avoir reçu ce médicament, vous devez interrompre l'allaitement de votre bébé pendant 24 heures. Si vous produisez du lait pendant cette période, jetez-le. Ne le donnez pas à votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous séjournez uniquement en hôpital de jour, votre médecin vous dira combien de temps vous devrez attendre avant de pouvoir quitter l'hôpital ou de conduire une voiture. Il peut être dangereux de conduire trop vite après avoir subi une opération.

Après avoir reçu Ultiva, vous ne pouvez pas boire d'alcool avant d'avoir complètement récupéré.

Ultiva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment administrer Ultiva ?

Vous ne devez jamais vous auto-administrer ce médicament. Il vous sera toujours administré par une personne compétente en la matière.

Ultiva peut être administré :

- en une injection unique dans l'une de vos veines,
- en perfusion continue dans l'une de vos veines. Dans ce cas, le médicament est administré lentement, pendant une plus longue période.

La voie d'administration de ce médicament et la dose qui vous sera administrée dépendront :

- de votre opération ou de votre traitement en Unité de Soins Intensifs
- de l'intensité de votre douleur

La dose varie d'un patient à l'autre. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant de problèmes au niveau des reins et du foie.

Après votre opération

- ➔ Prévenez votre médecin ou l'infirmier/ère si vous avez mal. Ils pourront vous donner d'autres analgésiques en cas de douleur après votre intervention.

Si vous avez utilisé plus d'Ultiva que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé trop d'Ultiva, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Anti-Poison (070/245.245).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques : celles-ci sont rares chez les personnes ayant reçu Ultiva (elles peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000). Leurs signes comprennent :

- une éruption cutanée, surélevée et prurigineuse (*urticaire*)
 - un gonflement du visage ou de la bouche (*œdème de Quincke*) provoquant des difficultés respiratoires
 - un collapsus
- ➔ **Appelez de toute urgence un médecin si vous constatez l'un de ces symptômes.**

Effets indésirables très fréquemment observés :

Ceux-ci peuvent survenir chez **plus de 1 personne sur 10 :**

- une rigidité musculaire
- une baisse de la tension artérielle (*hypotension*)
- des nausées ou des vomissements

Effets indésirables fréquemment observés :

Ceux-ci peuvent toucher jusqu'à **1 personne sur 10 :**

- un pouls lent (*bradycardie*)
- une respiration superficielle (*dépression respiratoire*)
- des pauses respiratoires temporaires (*apnées*)
- des démangeaisons
- toux

Effets indésirables peu fréquemment observés :

Ceux-ci peuvent toucher jusqu'à **1 personne sur 100 :**

- un manque d'oxygène (*hypoxie*)
- une constipation

Effets indésirables rarement observés :

Ceux-ci peuvent toucher jusqu'à **1 personne sur 1 000 :**

- rythme cardiaque lent (*bradycardie*) suivi de l'absence de battements cardiaques (*asystolie/arrêt cardiaque*) chez les patients recevant Ultiva en association avec un ou plusieurs anesthésiques

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont survenus chez un très petit nombre de personnes mais leur fréquence exacte est inconnue :

- une dépendance physique à Ultiva (*dépendance médicamenteuse*) ou la nécessité d'augmenter les doses avec le temps pour obtenir le même effet (*accoutumance*)
- convulsions (*crises d'épilepsie*)
- un type de pouls irrégulier (*bloc auriculoventriculaire*)
- battements du cœur irréguliers (*arythmie*)
- syndrome de sevrage (peut se manifester par l'apparition des effets indésirables suivants : accélération du rythme cardiaque, hypertension artérielle, sensation d'agitation, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration).

Effets indésirables que vous pouvez présenter après votre opération

Effets indésirables fréquents

- tremblements
- tension artérielle élevée (*hypertension*)

Effets indésirables peu fréquents

- douleurs

Effets indésirables rares

- sensation de grand calme ou de somnolence

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

crpv@chru-nancy.fr

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

ou

Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg

pharmacovigilance@ms.etat.lu

Tél. : (+352) 2478 5592

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ultiva ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et le carton après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ultiva doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution. Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ni avec les ordures ménagères. Votre médecin ou votre infirmier/ère éliminera tout médicament qui ne serait plus nécessaire, afin de protéger l'environnement.

A conserver dans l'emballage d'origine avec cette notice.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ultiva

- La substance active est le chlorhydrate de rémifentanil.
- Les autres composants sont : glycine, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et hydroxyde de sodium (peut être utilisé si nécessaire pour ajuster le pH).
- Après une reconstitution selon les instructions, chaque ml contient 1 mg de rémifentanil.

Aspect d'Ultiva et contenu de l'emballage extérieur

Ultiva est disponible dans les dosages suivants :

- Ultiva 1 mg est une poudre lyophilisée stérile pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion, non pyrogène, sans conservateurs, de couleur blanc à blanc cassé, en flacons en verre de 3 ml.

-
- Ultiva 2 mg est une poudre lyophilisée stérile pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion, non pyrogène, sans conservateurs, de couleur blanc à blanc cassé, en flacons de 5 ml.
 - Ultiva 5 mg est une poudre lyophilisée stérile pour solution à diluer pour solution injectable ou pour perfusion, non pyrogène, sans conservateurs, de couleur blanc à blanc cassé, en flacons de 10 ml.

La poudre doit être mélangée avec un liquide approprié avant d'être injectée (pour de plus amples informations, voir *Informations destinées aux professionnels de la santé*). Après le mélange, Ultiva est une solution transparente et incolore.

Chaque dosage d'Ultiva est fourni en boîtes de 5 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

Fabricants:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italie

Aspen Pharma Ireland Limited
One George's Quay Plaza
Dublin 2
Irlande

Mode de délivrance

Sur prescription médicale

Numéros de l'Autorisation de mise sur le marché

Ultiva 1 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion	BE181937
Ultiva 2 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion	BE181912
Ultiva 5 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion	BE181921

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

Ultiva : Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Espagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée/approuvée est 05/2022 / 06/2022.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/Luxembourg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél. : +32 24 009 864 (BE)/+35 227 861 279 (LU)

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Pour des informations détaillées, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Ultiva.

Posologie et mode d'administration

Ultiva doit être exclusivement administré dans un lieu entièrement équipé pour la surveillance et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, et par des personnes spécialement formées à l'utilisation des anesthésiques et à la détection et la prise en charge des effets indésirables prévisibles des opioïdes puissants, notamment à la réanimation respiratoire et cardiaque. Une telle formation inclut l'instauration et le maintien de la perméabilité des voies aériennes et d'une ventilation assistée.

Les perfusions continues d'Ultiva doivent être administrées par un système de perfusion automatique calibré relié à une ligne de perfusion IV à débit rapide ou à une ligne de perfusion IV uniquement dédiée au rémifentanyl. Ces lignes de perfusion doivent être directement raccordées au cathéter veineux ou à proximité de celui-ci et amorcées pour minimiser l'espace mort potentiel (voir *Précautions particulières d'élimination et manipulation* et rubrique 6.6 du RCP pour des tableaux reprenant des exemples de débits de perfusion en fonction du poids corporel, afin d'aider à titrer Ultiva selon les besoins anesthésiques du patient).

Ultiva peut également être administré par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC, encore appelée en anglais « TCI » : « Target Controlled Infusion ») à l'aide d'un système de perfusion agréé incorporant le modèle pharmacocinétique de Minto avec prise en compte des variables « âge » et « masse maigre corporelle » (LBM) (Anesthesiology 1997 ; 86 : 10-23).

Des précautions doivent être prises pour éviter l'obstruction ou le débranchement des lignes de perfusion et pour éliminer correctement la fraction résiduelle d'Ultiva présente après usage (voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Ultiva est exclusivement réservé à l'usage intraveineux et ne doit pas être administré en injection péridurale ou intrathécale (voir *Contre-indications*).

Dilution

Ultiva peut être dilué après reconstitution. Pour des instructions concernant la dilution du médicament avant son administration, voir *Précautions particulières d'élimination et manipulation*.

Pour les perfusions administrées en mode manuel, Ultiva peut être dilué à des concentrations allant de 20 à 250 microgrammes/ml (50 microgrammes/ml étant la dilution recommandée chez les adultes et de 20 à 25 microgrammes/ml étant celle recommandée chez les enfants âgés de 1 an et plus).

Pour les anesthésies en mode « AIVOC », la dilution recommandée d'Ultiva est de 20 à 50 microgrammes/ml.

Anesthésie générale

L'administration d'Ultiva doit être adaptée de manière individuelle en fonction de la réponse du patient.

Adultes

Administration par perfusion en mode manuel

Le tableau 1 résume les débits d'injection/de perfusion initiaux ainsi que les intervalles posologiques :

Tableau 1. Recommandations posologiques pour les adultes

INDICATION	INJECTION EN BOLUS (microgramme/kg)	PERFUSION CONTINUE (microgramme/kg/min)	
		Débit initial	Intervalle posologique
Induction de l'anesthésie	1 (ne pas administrer en moins de 30 secondes)	0,5 à 1	-
Maintien de l'anesthésie chez des patients sous ventilation :			
• Protoxyde d'azote (66%)	0,5 à 1	0,4	0,1 à 2
• Isoflurane (dose initiale 0,5 CAM)	0,5 à 1	0,25	0,05 à 2
• Propofol (dose initiale 100 microgrammes/kg/min)	0,5 à 1	0,25	0,05 à 2

Lorsqu'Ultiva est administré en bolus intraveineux lent, il ne doit pas être injecté en moins de 30 secondes.

Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanyl réduit de manière significative la quantité d'hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, on devra administrer l'isoflurane et le propofol aux doses préconisées ci-dessus afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels que l'hypotension et la bradycardie (voir cette section *Médicaments associés*).

En raison de l'absence de données, des recommandations posologiques ne peuvent pas être émises en cas d'administration simultanée de rémifentanyl et d'hypnotiques autres que ceux mentionnés dans le Tableau 1.

Induction de l'anesthésie : Pour l'induction d'une anesthésie, on administrera Ultiva avec une dose standard d'un produit hypnotique tel que le propofol, le thiopental ou l'isoflurane. Ultiva peut être administré en perfusion à un débit de 0,5 à 1 microgramme/kg par minute, avec ou sans l'injection préalable d'un bolus lent de 1 microgramme/kg administré en 30 secondes minimum. Si l'on doit procéder à une intubation endotrachéale plus de 8 à 10 minutes après le début de la perfusion d'Ultiva, une injection en bolus n'est pas nécessaire.

Maintien de l'anesthésie chez les patients sous ventilation : Après l'intubation endotrachéale, on devra diminuer le débit de perfusion d'Ultiva en fonction de la technique anesthésique utilisée, conformément aux instructions reprises dans le Tableau 1. En raison du délai d'action court et de la brève durée d'action d'Ultiva, la vitesse d'administration pendant l'anesthésie peut être augmentée par paliers de 25 à 100% ou réduite par paliers de 25 à 50%, toutes les 2 à 5 minutes, jusqu'à l'obtention du degré souhaité d'effet μ -opioïde. En cas d'anesthésie insuffisante, des injections supplémentaires en bolus lent peuvent être administrées toutes les 2 à 5 minutes.

Anesthésie chez les patients en respiration spontanée avec une sécurisation des voies aériennes (par exemple : anesthésie avec un masque laryngé) : Chez les patients anesthésiés en respiration spontanée avec une sécurisation des voies aériennes, une dépression respiratoire peut survenir. Une attention particulière est nécessaire pour adapter les doses aux besoins du patient et une ventilation assistée peut être requise. Le débit initial de perfusion recommandé pour une analgésie supplémentaire chez les patients anesthésiés en respiration spontanée est de 0,04 microgramme/kg/min avec titration jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Des débits de perfusion compris entre 0,025 et 0,1 microgramme/kg/min ont été étudiés.

Les injections en bolus ne sont pas recommandées chez les patients anesthésiés en respiration spontanée.

Ultiva ne doit pas être utilisé comme analgésique dans les interventions où les patients restent conscients ou ne reçoivent pas d'assistance pour les voies aériennes durant l'intervention.

Médicaments associés : Le rémifentanil réduit les quantités ou les doses d'anesthésiques inhalés, d'hypnotiques et de benzodiazépines requises pour l'anesthésie (voir *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*).

Pendant l'anesthésie, les doses d'isoflurane, de thiopental, de propofol et de témazépam ont été réduites jusqu'à 75% avec l'utilisation concomitante du rémifentanil.

Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement en période postopératoire immédiate : En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Au cours d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt d'Ultiva. Un délai suffisant doit être respecté pour que l'analgésique de plus longue durée d'action atteigne son effet maximal. Le choix de l'analgésique/des analgésiques doit être adapté de manière individuelle en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance postopératoire prévu.

Si le traitement par un analgésique de plus longue durée d'action n'a pas été instauré avant la fin de l'intervention chirurgicale, l'administration d'Ultiva peut être poursuivie pour maintenir l'analgésie pendant la période postopératoire immédiate jusqu'à ce que l'analgésique de plus longue durée d'action ait atteint son effet maximal.

Des recommandations pour l'utilisation chez les patients sous ventilation en Unité de Soins Intensifs sont données dans cette section *Utilisation en Unité de Soins Intensifs*

Chez les patients en ventilation spontanée, le débit de perfusion d'Ultiva doit être initialement réduit à 0,1 microgramme/kg/min. Le débit de perfusion peut ensuite être augmenté ou diminué toutes les 5 minutes, par paliers de 0,025 microgramme/kg/min maximum, afin d'équilibrer le niveau d'analgésie et la fréquence respiratoire du patient. Ultiva sera exclusivement administré dans un lieu entièrement équipé pour la surveillance et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, sous la surveillance étroite de personnes spécialement formées à la détection et à la prise en charge des effets respiratoires des opiacés puissants.

L'utilisation d'injections intraveineuses en bolus d'Ultiva pour traiter la douleur en période postopératoire n'est pas recommandée chez les patients en ventilation spontanée.

Administration en mode « AIVOC »

Induction et maintien de l'anesthésie chez les patients sous ventilation : En cas d'administration en mode « AIVOC », Ultiva doit être utilisé en association avec un agent hypnotique inhalé ou administré par voie intraveineuse, au cours de l'induction et du maintien de l'anesthésie chez les patients adultes sous ventilation (voir Tableau 1 dans cette section *Anesthésie générale*). En association avec ces agents, une analgésie appropriée pour l'induction de l'anesthésie et la chirurgie peut généralement être obtenue avec des concentrations sanguines cibles de rémifentanil allant de 3 à 8 nanogrammes/ml. La dose d'Ultiva doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle du patient. Certains actes chirurgicaux particulièrement algiques peuvent nécessiter des concentrations sanguines cibles allant jusqu'à 15 nanogrammes/ml.

Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de manière significative la quantité d'agent hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations préalablement énoncées afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels que l'hypotension et la bradycardie (voir Tableau 1 et la section *Médicaments associés*).

Pour des informations sur les concentrations sanguines de rémifentanil obtenues sous perfusion en mode manuel, voir rubrique 6.6 du RCP, Tableau 11.

Les données étant insuffisantes, l'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » pour l'anesthésie des patients en ventilation spontanée n'est pas recommandée.

Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement en période postopératoire immédiate : En mode « AIVOC », lorsque la perfusion d'Ultiva est arrêtée ou lorsque sa concentration cible est réduite à la fin de l'acte chirurgical, la respiration spontanée du patient se rétablit à des concentrations de rémifentanil calculées allant de 1 à 2 nanogrammes/ml. Comme dans le cas de la perfusion en mode manuel, l'analgésie postopératoire doit être démarrée avant la fin de l'intervention chirurgicale à l'aide d'analgésiques de longue durée d'action (voir cette section *Administration par perfusion en mode manuel – Recommandations pour l'arrêt du traitement*).

Les données étant insuffisantes, l'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » pour le contrôle de l'analgésie postopératoire n'est pas recommandée.

Patients pédiatriques (âgés de 1 à 12 ans)

L'administration concomitante d'Ultiva et d'un agent anesthésique intraveineux pour l'induction de l'anesthésie n'a pas été étudiée de manière détaillée et n'est par conséquent pas recommandée.

L'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » n'a pas été étudiée chez les enfants et n'est dès lors pas recommandée chez ces patients. Les doses suivantes d'Ultiva sont recommandées pour le maintien de l'anesthésie :

Tableau 2. Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques (âgés de 1 à 12 ans)

AGENT ANESTHÉSIQUE CONCOMITANT *	INJECTION EN BOLUS (microgramme/kg)	PERFUSION CONTINUE (microgramme/kg/min)	
		Débit initial	Débits habituels d'entretien
Halothane (dose initiale 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 à 1,3
Sévoflurane (dose initiale 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 à 0,9
Isoflurane (dose initiale 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 à 0,9

* avec administration concomitante d'un mélange de protoxyde d'azote / oxygène dans un rapport de 2:1.

Lorsqu'Ultiva est administré en bolus intraveineux, il ne doit pas être injecté en moins de 30 secondes. Si l'injection d'un bolus intraveineux n'a pas été faite en même temps que la mise en route de la perfusion, la chirurgie doit débuter après un délai d'au moins 5 minutes après le début de la perfusion d'Ultiva. Si le protoxyde d'azote (70%) est administré seul avec Ultiva, les débits habituels d'entretien en perfusion continue seront compris entre 0,4 et 3 microgrammes/kg/min et, même si cela n'a pas été spécifiquement étudié, les données chez les adultes indiquent qu'un débit de 0,4 microgramme/kg/min est un débit initial approprié. Les patients pédiatriques doivent faire l'objet d'une surveillance et la

titration des doses doit être adaptée pour obtenir un niveau d'anesthésie correspondant au type d'intervention chirurgicale.

Médicaments associés : Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanyl réduit de manière significative la quantité d'hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, on devra administrer l'isoflurane, l'halothane et le sévoflurane aux doses préconisées ci-dessus afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels que l'hypotension et la bradycardie. En raison de l'absence de données, des recommandations posologiques ne peuvent pas être émises en cas d'administration simultanée de rémifentanyl et d'hypnotiques autres que ceux mentionnés dans le tableau (voir cette section *Adultes - Médicaments associés*).

Recommandations pour la prise en charge du patient pendant la période postopératoire immédiate :

Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt d'Ultiva : En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Au cours d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt d'Ultiva. Un délai suffisant doit être respecté pour que l'analgésique de plus longue durée d'action atteigne son effet maximal. Le choix de l'analgésique/des analgésiques, la dose et le moment d'administration doivent être planifiés à l'avance et adaptés de manière individuelle en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance postopératoire prévu (voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Nouveau-nés et nourrissons (âgés de moins de 1 an)

L'expérience acquise dans les essais cliniques sur l'utilisation du rémifentanyl chez les nouveau-nés et les nourrissons (âgés de moins de 1 an) est limitée (voir rubrique 5.1 du RCP). Le profil pharmacocinétique du rémifentanyl chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 an est comparable à celui observé chez l'adulte après un ajustement en fonction du poids corporel (voir rubrique 5.2 du RCP). Néanmoins, les données cliniques disponibles étant insuffisantes, l'administration d'Ultiva n'est pas recommandée chez les patients de cette tranche d'âge.

Utilisation pour une anesthésie intraveineuse totale (TIVA) : L'expérience acquise dans les essais cliniques sur l'utilisation du rémifentanyl dans le cadre d'une anesthésie intraveineuse totale est limitée chez les nourrissons (voir rubrique 5.1 du RCP). Toutefois, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques.

Anesthésie pour chirurgie cardiaque

Administration par perfusion en mode manuel :

Tableau 3. Recommandations posologiques pour l'anesthésie pour chirurgie cardiaque

INDICATION	INJECTION EN BOLUS (microgramme/kg)	PERFUSION CONTINUE (microgramme/kg/min)	
		Débit initial	Débits habituels d'entretien
Intubation	Non recommandé	1	-
Maintien de l'anesthésie :			
• Isoflurane (dose initiale 0,4 CAM)	0,5 à 1	1	0,003 à 4
• Propofol (dose initiale 50 microgrammes/kg/min)	0,5 à 1	1	0,01 à 4,3

Poursuite de l'utilisation en analgésie postopératoire avant extubation	Non recommandé	1	0 à 1
---	----------------	---	-------

Induction de l'anesthésie : Après l'administration d'un hypnotique pour obtenir la perte de conscience, Ultiva doit être administré à un débit de perfusion initial de 1 microgramme/kg/min. L'utilisation de bolus intraveineux d'Ultiva durant l'induction chez des patients subissant une chirurgie cardiaque n'est pas recommandée. L'intubation endotrachéale doit être réalisée après un délai d'au moins 5 minutes après le début de la perfusion.

Maintien de l'anesthésie : Après l'intubation trachéale, le débit de perfusion d'Ultiva doit être adapté aux besoins du patient. Si nécessaire, des injections en bolus lents de doses supplémentaires peuvent également être administrées. Pour les patients ayant un risque cardiaque important, tels que ceux ayant une insuffisance ventriculaire sévère ou subissant une intervention au niveau des valves cardiaques, la dose maximale administrée en bolus sera de 0,5 microgramme/kg. Ces recommandations posologiques s'appliquent également pendant la circulation extracorporelle réalisée en hypothermie (voir rubrique 5.2. du RCP).

Médicaments associés : Aux posologies recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de manière significative la quantité d'agent hypnotique requise pour le maintien de l'anesthésie. Par conséquent, on devra administrer l'isoflurane et le propofol aux doses préconisées ci-dessus pour éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels que l'hypotension et la bradycardie. En raison de l'absence de données, des recommandations posologiques ne peuvent pas être émises en cas d'administration simultanée de rémifentanil et d'hypnotiques autres que ceux mentionnés dans le tableau (voir cette section *Adultes – Médicaments associés*).

Recommandations pour la prise en charge du patient en période postopératoire

Poursuite de l'administration d'Ultiva pour obtenir une analgésie postopératoire avant le sevrage et l'extubation : Pendant le transfert en salle de réveil, il est recommandé de maintenir le débit de perfusion d'Ultiva au niveau utilisé à la fin de l'intervention. A l'arrivée en salle de réveil, le niveau d'analgésie et de sédation devra faire l'objet d'une surveillance attentive et le débit d'Ultiva sera ajusté en fonction des besoins individuels du patient (voir cette section *Utilisation en Unité de Soins Intensifs* pour plus d'informations sur la prise en charge des patients en Unité de Soins Intensifs).

Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt d'Ultiva : En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Avant l'arrêt de la perfusion d'Ultiva, un relais par des agents analgésiques et sédatifs alternatifs devra être instauré, en respectant un délai suffisant pour permettre l'apparition de l'effet thérapeutique de ces agents. Le choix de cet agent/ces agents, la dose et le moment d'administration doivent être planifiés à l'avance, avant le sevrage de la ventilation artificielle.

Recommandations pour l'arrêt d'Ultiva : En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, une hypertension, des frissons et des douleurs ont été rapportés chez des patients cardiaques immédiatement après l'arrêt d'Ultiva (voir rubrique 4 *Quels sont les effets indésirables éventuels* dans la notice pour le patient). Afin de minimiser le risque de leur apparition, un relais analgésique doit être mise en place (de la manière décrite ci-dessus) avant l'arrêt de la perfusion d'Ultiva. Jusqu'à cet arrêt, le débit de perfusion doit être réduit par paliers de 25% en respectant des intervalles d'au moins 10 minutes.

Pendant le sevrage de la ventilation artificielle, le débit de perfusion d'Ultiva ne doit pas être augmenté, mais uniquement diminué par paliers, accompagné si nécessaire de l'administration d'autres analgésiques. On fera appel à des traitements alternatifs pour la gestion des variations hémodynamiques telles que l'hypertension et la tachycardie.

Pendant l'administration d'autres agents morphiniques en relais analgésique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Le bénéfice d'une prise en charge optimale de l'analgésie

postopératoire doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire lié à ces agents.

Administration par perfusion en mode « AIVOC »

Induction et maintien de l'anesthésie : En cas d'administration en mode « AIVOC », Ultiva doit être utilisé en association avec un agent hypnotique inhalé ou administré par voie intraveineuse au cours de l'induction et du maintien de l'anesthésie chez les patients adultes sous ventilation (voir Tableau 3). En association avec ces agents, une analgésie appropriée à la chirurgie cardiaque est généralement atteinte à des concentrations sanguines cibles de rémifentanil plus élevées que celles utilisées pour les actes de chirurgie générale. Des concentrations sanguines allant jusqu'à 20 nanogrammes/ml ont été utilisées dans le cadre des études cliniques avec ajustement de la dose en fonction de la réponse individuelle du patient. Aux doses recommandées ci-dessus, le rémifentanil réduit de manière significative la quantité d'agent hypnotique requise pour maintenir l'anesthésie. Par conséquent, l'isoflurane et le propofol doivent être administrés selon les recommandations préalablement énoncées afin d'éviter une augmentation des effets hémodynamiques tels que l'hypotension et la bradycardie (voir Tableau 3 et cette section *Médicaments associés*).

Pour des informations sur les concentrations sanguines de rémifentanil obtenues sous perfusion en mode manuel, voir rubrique 6.6 du RCP, Tableau 11.

Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement en période postopératoire immédiate : En mode « AIVOC », lorsque la perfusion d'Ultiva est arrêtée ou lorsque sa concentration cible est réduite à la fin de l'acte chirurgical, la respiration spontanée du patient se rétablit à des concentrations calculées de rémifentanil allant de 1 à 2 nanogrammes/ml. Comme dans le cas d'une perfusion en mode manuel, l'analgésie post-opératoire doit être démarrée avant la fin de l'intervention chirurgicale à l'aide d'analgésiques de longue durée d'action (voir cette section - *Administration par perfusion en mode manuel – Recommandations pour l'arrêt du traitement*).

Les données étant insuffisantes, l'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » pour le contrôle de l'analgésie post-opératoire n'est pas recommandée.

Population pédiatrique (patients âgés de 1 à 12 ans)

On dispose de données insuffisantes pour formuler une recommandation posologique en vue d'une utilisation lors d'une chirurgie cardiaque.

Utilisation en Unité de Soins Intensifs

Adultes

Ultiva peut être utilisé pour l'analgésie chez les patients sous ventilation en Unité de Soins Intensifs. Des agents sédatifs seront ajoutés le cas échéant.

Au cours d'essais cliniques bien contrôlés, la tolérance et l'efficacité du rémifentanil chez des patients en Unité de Soins Intensifs ont été établies pour des durées allant jusqu'à 3 jours (voir section *Patients atteints d'insuffisance rénale en Unité de Soins Intensifs* et rubrique 5.2 du RCP). Par conséquent, l'utilisation d'Ultiva au-delà d'une durée de 3 jours n'est pas recommandée.

L'administration d'Ultiva en mode « AIVOC » n'a pas été étudiée chez les patients en Unité de Soins Intensifs et n'est dès lors pas recommandée chez ces patients.

Chez l'adulte, il est recommandé de démarrer la perfusion d'Ultiva à un débit compris entre 0,1 microgramme/kg/min (6 microgrammes/kg/h) et 0,15 microgramme/kg/min (9 microgrammes/kg/h). Le débit de perfusion doit être augmenté par paliers de 0,025 microgramme/kg/min (1,5 microgramme/kg/h) jusqu'à l'obtention du niveau d'analgésie souhaité. Un intervalle d'au moins 5 minutes devra être prévu entre 2 ajustements posologiques. L'état du patient sera régulièrement évalué pour ajuster en conséquence le débit de perfusion d'Ultiva. Si un

débit de perfusion de 0,2 microgramme/kg/min (12 microgrammes/kg/h) est atteint et qu'une sédation est requise, il est recommandé de débiter l'administration d'un agent sédatif approprié (voir ci-dessous). La dose d'agent sédatif doit être adaptée pour obtenir le niveau de sédation souhaité. Le débit de perfusion d'Ultiva peut être à nouveau augmenté par paliers de 0,025 microgramme/kg/min (1,5 microgramme/kg/h) si une analgésie supplémentaire est nécessaire.

Le tableau 4 résume les débits de perfusion initiaux et les intervalles posologiques chez les patients individuels usuels pour l'obtention d'un effet analgésique.

Tableau 4. Recommandations posologiques pour l'utilisation d'Ultiva en Unité de Soins Intensifs

PERFUSION CONTINUE microgramme/kg/min (microgramme/kg/h)	
Débit initial	Intervalle posologique
0,1 (6) à 0,15 (9)	0,006 (0,38) à 0,74 (44,6)

L'administration d'Ultiva en bolus n'est pas recommandée chez les patients en Unité de Soins Intensifs.

L'utilisation d'Ultiva permet de réduire les posologies des agents sédatifs associés. Si nécessaire, les doses initiales habituelles d'agents sédatifs sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5. Dose initiale recommandée d'agents sédatifs, si nécessaire :

Agents sédatifs	Bolus (mg/kg)	Perfusion (mg/kg/h)
Propofol	Jusqu'à 0,5	0,5
Midazolam	Jusqu'à 0,03	0,03

Afin de permettre la titration individuelle de chaque substance, les agents sédatifs ne doivent pas être préparés en un seul mélange dans la même poche de perfusion.

Analgésie complémentaire pour les patients sous ventilation subissant des interventions douloureuses :

Le débit de perfusion d'Ultiva peut être augmenté afin de fournir une couverture analgésique complémentaire pour les patients sous ventilation subissant des stimulations douloureuses (p. ex. : aspiration endotrachéale, réfection de pansement ou kinésithérapie). Avant le début de la stimulation, il est recommandé de maintenir, pendant au moins 5 minutes, un débit minimal de perfusion d'au moins 0,1 microgramme/kg/min (6 microgrammes/kg/h). Toutes les 2 à 5 minutes, des ajustements posologiques supplémentaires peuvent être effectués en augmentant le débit de perfusion par paliers de 25 à 50%, en prévision ou en réponse à un besoin complémentaire en analgésie. Pendant la stimulation douloureuse, le débit moyen de perfusion est de 0,25 microgramme/kg/min (15 microgrammes/kg/h) avec un maximum de 0,74 microgramme/kg/min (45 microgrammes/kg/h) pour obtenir une analgésie complémentaire.

Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt d'Ultiva : En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration, quelle que soit la durée de la perfusion. Après l'administration d'Ultiva, la possibilité d'un phénomène de tolérance et d'une hyperalgésie doit être envisagée. C'est pourquoi, avant l'arrêt de la perfusion d'Ultiva, des agents analgésiques et sédatifs alternatifs doivent être administrés aux patients afin d'éviter une hyperalgésie et les modifications hémodynamiques qui y sont associées. Ces agents seront administrés en respectant un délai suffisant pour permettre l'apparition de leur effet thérapeutique. Parmi les différentes possibilités d'analgésie, on pourra envisager l'administration d'agents analgésiques à longue durée d'action par voie orale, intraveineuse ou locorégionale. Cette administration sera contrôlée par l'infirmier/ère ou le patient. Ces techniques devront systématiquement être adaptées aux besoins du patient, au fur et à mesure de la réduction du débit de

perfusion du rémifentanyl. Le choix de ces agents, des doses et du moment de l'administration doit être planifié avant l'arrêt d'Ultiva.

Un phénomène de tolérance peut se développer avec le temps en cas d'utilisation prolongée d'agonistes des récepteurs opioïdes de type μ .

Recommandation pour l'extubation et l'arrêt d'Ultiva : Afin d'assurer une émergence paisible après un traitement à base d'Ultiva, il est recommandé de titrer le débit de perfusion par paliers de maximum 0,1 microgramme/kg/min (6 microgrammes/kg/h), sur une période de maximum 1 heure avant l'extubation.

Après l'extubation, le débit de perfusion doit être réduit par paliers de 25% en respectant des intervalles d'au moins 10 minutes entre chaque palier, jusqu'à l'arrêt de la perfusion. Pendant le sevrage ventilatoire, le débit de perfusion d'Ultiva ne doit pas être augmenté, mais uniquement diminué par paliers, accompagné si nécessaire de l'administration d'autres analgésiques.

A l'arrêt d'Ultiva, la tubulure de perfusion doit être purgée ou débranchée pour éviter toute administration accidentelle ultérieure.

Au cours de l'administration d'agents morphiniques en relais analgésique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Le bénéfice d'une prise en charge optimale de l'analgésie postopératoire doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire lié à ces agents.

Populations pédiatriques en Unité de Soins Intensifs

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients pédiatriques.

Patients atteints d'insuffisance rénale en Unité de Soins Intensifs

Aucun ajustement des doses recommandées ci-dessus n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux sous dialyse ; cependant, la clairance du métabolite acide carboxylique est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Groupes de patients particuliers

Patients âgés (de plus de 65 ans)

Anesthésie générale : Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les posologies initiales recommandées chez l'adulte doivent être diminuées de moitié, puis adaptées aux besoins de chaque patient, en raison de la sensibilité plus élevée des sujets âgés aux effets pharmacologiques du rémifentanyl. Cet ajustement posologique s'applique pour toutes les phases de l'anesthésie: induction, maintien et analgésie postopératoire immédiate.

En mode « AIVOC », en raison de la sensibilité plus élevée des patients âgés à Ultiva, la concentration initiale cible doit être de 1,5 à 4 nanogrammes/ml avec une adaptation ultérieure en fonction de la réponse du patient.

Anesthésie pour chirurgie cardiaque : Il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (voir cette section *Anesthésie pour chirurgie cardiaque*).

Soins intensifs : Il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (voir cette section *Utilisation en unité de soins intensifs*).

Patients obèses

Pour l'administration par perfusion en mode manuel : chez les patients obèses, la dose d'Ultiva doit être réduite et ajustée en fonction du poids corporel idéal, car la clairance et le volume de distribution du rémifentanil sont plus étroitement corrélés au poids corporel idéal qu'au poids corporel réel.

Sur la base du calcul de la masse maigre corporelle (LBM) utilisé dans le modèle de Minto, le LBM peut être sous-évalué chez les femmes présentant un indice de masse corporelle (BMI) supérieur à 35 kg/m² et chez les hommes présentant un BMI supérieur à 40 kg/m². Afin d'éviter un sous-dosage au cours de l'administration en mode « AIVOC », la dose d'Ultiva doit être soigneusement adaptée à la réponse individuelle.

Insuffisance rénale

Sur la base des données disponibles à ce jour, une adaptation posologique chez les patients ayant une altération de la fonction rénale n'est pas nécessaire, y compris chez les patients en Unité de Soins Intensifs.

Insuffisance hépatique

Les résultats observés au cours d'études réalisées chez un nombre limité de patients présentant une insuffisance hépatique ne justifient aucune recommandation posologique particulière.

Cependant, les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère peuvent être légèrement plus sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du rémifentanil (voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). Ces patients nécessitent donc une surveillance attentive et la dose de rémifentanil sera ajustée à leurs besoins individuels.

Neurochirurgie

L'expérience clinique limitée en neurochirurgie a montré que des recommandations posologiques particulières n'étaient pas nécessaires.

Patients de classes ASA III/IV

Anesthésie générale : Etant donné que les effets hémodynamiques des opioïdes puissants peuvent être plus importants chez les patients de classes ASA III/IV, la prudence est de rigueur en cas d'administration d'Ultiva à ces patients. Il est donc recommandé de réduire la dose initiale et d'adapter ultérieurement le débit jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. En raison du nombre insuffisant de données, aucune recommandation posologique ne peut être émise pour les patients pédiatriques.

En mode « AIVOC » chez les patients de classe ASA III ou IV, une concentration cible initiale plus faible (1,5 à 4 nanogrammes/ml) doit être utilisée, avec une adaptation ultérieure en fonction de la réponse du patient.

Anesthésie pour chirurgie cardiaque : Il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (voir cette section *Anesthésie pour chirurgie cardiaque*).

Contre-indications

En raison de la présence de glycine dans ce médicament, son administration par voie péridurale et intrathécale est contre-indiquée (voir rubrique 5.3 du RCP).

Ultiva est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou aux autres analogues du fentanyl ou l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

L'utilisation d'Ultiva comme agent unique pour l'induction de l'anesthésie est contre-indiquée.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ultiva doit être exclusivement administré dans un lieu entièrement équipé pour la surveillance et l'assistance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire, et par des personnes spécialement formées à l'utilisation des anesthésiques et à la détection et la prise en charge des effets indésirables prévisibles

des opiacés puissants, notamment à la réanimation respiratoire et cardiaque. Une telle formation inclut l'instauration et le maintien de la perméabilité des voies aériennes et d'une ventilation assistée. L'utilisation d'Ultiva chez les patients sous ventilation en Unité de Soins Intensifs n'est pas recommandée pour une durée de plus de 3 jours.

Les patients présentant une hypersensibilité connue aux opioïdes d'une autre classe, peuvent développer une réaction d'hypersensibilité après l'administration d'Ultiva. Ultiva sera utilisé avec prudence chez ces patients (voir *Contre-indications*).

Disparition rapide de l'effet / relais analgésique

En raison de la disparition très rapide de l'effet d'Ultiva, l'activité morphinique résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Au cours d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt de la perfusion d'Ultiva. La possibilité d'un phénomène de tolérance, d'une hyperalgésie et des modifications hémodynamiques qui y sont associées doit être envisagée au cours de l'utilisation en Unité de Soins Intensifs. Avant l'arrêt de la perfusion d'Ultiva, des agents analgésiques et sédatifs alternatifs doivent être administrés aux patients. Un délai suffisant doit être respecté pour que l'analgésique de plus longue durée d'action atteigne son effet maximal. Le choix de l'analgésique/des analgésiques, la dose et le moment d'administration doivent être planifiés à l'avance et adaptés de manière individuelle en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance postopératoire prévu. Au cours de l'administration d'agents morphiniques en relais analgésique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Le bénéfice d'une prise en charge optimale de l'analgésie postopératoire doit toujours être évalué en fonction du risque potentiel de dépression respiratoire lié à ces agents.

Risques liés à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés

L'utilisation concomitante d'Ultiva et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces sédatifs doit être réservée aux patients chez qui aucune autre option thérapeutique n'est possible. En cas de décision de prescrire Ultiva en association avec des sédatifs, la plus petite dose efficace doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants d'être vigilants vis-à-vis de l'apparition de ces symptômes (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*).

Arrêt du traitement et syndrome de sevrage

L'administration répétée à intervalles rapprochés pendant des périodes prolongées peut entraîner l'apparition d'un syndrome de sevrage après l'arrêt du traitement. Des symptômes tels qu'une tachycardie, une hypertension ou une agitation, ont été rapportés occasionnellement après un arrêt brutal, en particulier après une administration prolongée de plus de 3 jours. Dans ces situations, la réintroduction et l'arrêt progressif de la perfusion ont été bénéfiques. L'utilisation d'Ultiva chez les patients sous ventilation mécanique en Unité de Soins Intensifs n'est pas recommandée pour des durées de traitement supérieures à 3 jours.

Rigidité musculaire - prévention et traitement

Aux doses recommandées, une rigidité musculaire peut apparaître. Comme avec les autres opiacés, l'incidence de la rigidité musculaire est liée à la dose et à la vitesse d'administration. C'est pourquoi les injections lentes en bolus doivent être administrées en au moins 30 secondes.

La prise en charge de la rigidité musculaire induite par le rémifentanyl doit être adaptée à l'état clinique du patient et repose sur l'assistance des fonctions vitales. Une rigidité musculaire excessive survenant pendant l'induction de l'anesthésie sera traitée par l'administration d'un agent bloquant neuromusculaire et/ou l'adjonction de médicaments hypnotiques. La rigidité musculaire observée lors de l'administration de rémifentanyl comme analgésique peut être traitée par l'arrêt ou la diminution du débit d'administration du rémifentanyl. Après l'arrêt de la perfusion de rémifentanyl, la disparition de la rigidité musculaire survient en quelques minutes. Il est également possible d'administrer un antagoniste morphinique; cependant, celui-ci peut annuler ou atténuer l'effet analgésique du rémifentanyl.

Dépression respiratoire - prévention et traitement

Comme avec tous les opiacés puissants, l'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée. Dès lors, le rémifentanyl doit être uniquement utilisé dans des installations où l'on dispose de l'équipement nécessaire pour déceler et prendre en charge une dépression respiratoire. Des précautions particulières doivent être prises pour les patients avec une insuffisance respiratoire. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être prise en charge de manière appropriée, notamment en diminuant de 50% le débit de perfusion ou en arrêtant temporairement la perfusion. Contrairement aux autres analogues du fentanyl, une dépression respiratoire récurrente n'a pas été démontrée avec le rémifentanyl, même après une administration prolongée. Cependant, étant donné que de nombreux facteurs peuvent influencer le réveil postopératoire, il est important de s'assurer que le patient ait complètement repris conscience et récupéré une ventilation spontanée adéquate avant de le laisser quitter la salle de réveil.

Effets cardiovasculaires

Le risque d'effets cardiovasculaires tels que l'hypotension et la bradycardie entraînant dans de rares cas une asystolie / un arrêt cardiaque (voir rubrique 4 dans la notice pour le patient et *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*) peut être diminué en réduisant le débit de la perfusion d'Ultiva ou les doses des autres anesthésiques, ou en administrant des solutés de perfusion IV, des vasopresseurs ou des anticholinergiques si nécessaire.

Les patients affaiblis, hypovolémiques, hypotendus ainsi que les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets cardiovasculaires du rémifentanyl.

Administration accidentelle

Ultiva peut être présent en quantité suffisante dans l'espace mort de la tubulure ou du cathéter pour provoquer une dépression respiratoire, une apnée et/ou une rigidité musculaire si la tubulure est rincée avec un soluté de perfusion ou d'autres médicaments injectables. Cet effet sera évité par l'administration d'Ultiva via une ligne de perfusion à débit rapide ou une ligne de perfusion spécifique qui sera retirée à l'arrêt d'Ultiva.

Nouveau-nés / nourrissons

Les données disponibles concernant l'utilisation d'Ultiva chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1 an sont limitées (voir *Posologie et mode d'administration – Nouveau-nés et nourrissons (âgés de moins de 1 an)*) et rubrique 5.1 du RCP).

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

L'administration répétée d'opioïdes peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de présenter un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

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

Le rémifentanil n'étant pas métabolisé par la cholinestérase plasmatique, la possibilité d'interaction avec les médicaments métabolisés par cette enzyme est en principe écartée.

Tout comme les autres opiacés, le rémifentanil, administré par perfusion en mode manuel ou « AIVOC », permet de réduire les doses d'anesthésiques inhalés et intraveineux et de benzodiazépines requises pour l'anesthésie (voir *Posologie et mode d'administration*). Si les doses des déprimeurs du SNC administrés conjointement ne sont pas réduites, une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à ces produits est possible.

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'une dépression additive du SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

La co-administration de rémifentanil avec un agent sérotoninergique, tel que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, pouvant menacer le pronostic vital. Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'IMAO. Les IMAO irréversibles doivent être interrompus au moins 2 semaines avant l'utilisation du rémifentanil.

Les effets cardiovasculaires d'Ultiva (hypotension et bradycardie – voir rubrique 4 dans la notice pour le patient et *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*) peuvent être majorés chez les patients recevant simultanément des médicaments interférant avec la fonction cardiaque tels que les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Pendant la grossesse, on ne devra administrer Ultiva que si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le rémifentanil est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, étant donné que des analogues du fentanyl sont excrétés dans le lait maternel chez la femme et que l'on a découvert des produits liés au rémifentanil dans le lait de la rate après l'administration de rémifentanil, il est nécessaire de recommander aux mères qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent l'administration de rémifentanil.

Travail et accouchement

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'utilisation du rémifentanil pendant le travail et en cas de césarienne. On sait que le rémifentanil traverse la barrière placentaire et que les analogues du fentanyl peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le bébé. Si toutefois le rémifentanil est administré, la patiente et le nouveau-né doivent être surveillés pour détecter tout signe de sédation excessive ou de dépression respiratoire (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Surdosage

Comme avec tous les analgésiques opioïdes puissants, le surdosage se manifestera par une extension des actions pharmacologiques prévisibles du rémifentanil. En raison de la durée d'action très courte du rémifentanil, le risque d'effets délétères dus à un surdosage se limite à la période qui suit immédiatement l'administration du médicament. La réponse à l'arrêt du médicament est rapide, avec un retour à l'état initial dans les dix minutes.

En cas de surdosage ou de suspicion de surdosage, les mesures à prendre sont les suivantes: arrêter l'administration d'Ultiva, maintenir les voies aériennes dégagées, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée avec administration d'oxygène et maintenir une fonction cardiovasculaire adéquate. Si la dépression respiratoire s'accompagne d'une rigidité musculaire, il peut être nécessaire d'administrer un agent bloquant neuromusculaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée. Le remplissage vasculaire, l'administration d'un vasopresseur pour traiter l'hypotension et la prise d'autres mesures d'assistance des fonctions vitales seront éventuellement nécessaires.

On peut avoir recours à l'administration intraveineuse d'un antagoniste morphinique tel que la naloxone comme antidote spécifique pour traiter une dépression respiratoire sévère et une rigidité musculaire. Il est peu probable que la durée de la dépression respiratoire consécutive à un surdosage d'Ultiva excède la durée d'action de l'antagoniste morphinique.

Incompatibilités

Ultiva doit uniquement être reconstitué et dilué avec les solutions pour perfusion recommandées (voir *Précautions particulières d'élimination et manipulation*).

Il ne doit pas être reconstitué, dilué ni mélangé avec une solution injectable de Ringer lactate ni avec une solution injectable de Ringer lactate et glucose 5%.

Ultiva ne doit pas être mélangé avec du propofol dans la même poche de perfusion avant l'administration.

L'administration d'Ultiva par une voie veineuse utilisée pour l'administration de sang/sérum/plasma n'est pas recommandée. Les estérases non spécifiques présentes dans les dérivés du sang peuvent induire l'hydrolyse du rémifentanil en son métabolite inactif.

Ultiva ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments avant l'administration.

Durée de conservation

Flacons :

Flacons de 1 mg - 18 mois

Flacons de 2 mg - 2 ans

Flacons de 5 mg - 3 ans

Solution reconstituée :

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25° C. Toutefois, du point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être immédiatement utilisée. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2° C et 8° C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Solution diluée :

Toutes les solutions diluées d'Ultiva pour injection/perfusion doivent être immédiatement utilisées. Toute solution diluée résiduelle doit être jetée.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ultiva doit être reconstitué par addition, selon le cas, de 1 ml, 2 ml ou 5 ml de solution diluante pour obtenir une solution reconstituée ayant une concentration en rémifentanil de 1 mg/ml. La solution reconstituée est limpide, incolore et pratiquement sans particules. Après la reconstitution, la solution doit être inspectée visuellement (si le conditionnement le permet) afin d'y détecter des particules, une coloration anormale ou un endommagement du conditionnement. Toute solution présentant ces défauts doit être jetée. La solution reconstituée est destinée à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Perfusion en mode manuel : après la reconstitution, la solution d'Ultiva ne doit pas être administrée en l'état mais doit à nouveau être diluée pour atteindre des concentrations allant de 20 à 250 microgrammes/ml (la dilution recommandée est de 50 microgrammes/ml chez l'adulte et de 20-25 microgrammes/ml chez les patients pédiatriques âgés de 1 an ou plus).

Perfusion en mode « AIVOC » : après la reconstitution, la solution d'Ultiva ne doit pas être administrée en l'état mais doit à nouveau être diluée (la dilution recommandée est de 20 à 50 microgrammes/ml).

La dilution dépend des caractéristiques techniques du matériel de perfusion et des besoins estimés du patient.

L'un des solutés de perfusion suivants doit être utilisé pour la dilution :

Eau pour injection

Solution injectable à 5% de glucose

Solution injectable à 5% de glucose et à 0,9% de chlorure de sodium

Solution injectable à 0,9% de chlorure de sodium

Solution injectable à 0,45% de chlorure de sodium

Après la dilution, la solution doit être inspectée visuellement afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore et pratiquement sans particules. Toute solution présentant ces défauts sera jetée.

On a démontré qu'Ultiva est compatible avec les solutés de perfusion suivants, lors d'une administration continue par cathéter IV :

Solution injectable de Ringer lactate

Solution injectable de Ringer lactate et de glucose à 5%.

On a démontré qu'Ultiva est compatible avec le propofol lors d'une administration continue par cathéter IV.