

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ultiva 1 mg

1 flacon contient 1 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate de rémifentanil).

Ultiva 2 mg

1 flacon contient 2 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate de rémifentanil).

Ultiva 5 mg

1 flacon contient 5 mg de rémifentanil base (sous forme de chlorhydrate de rémifentanil).

Après reconstitution, la solution contient 1 mg/ml si elle est préparée selon les recommandations (voir rubrique 6.6).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre lyophilisée, stérile, non pyrogène, sans conservateur, blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ultiva est indiqué comme agent analgésique à utiliser pendant l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie générale.

Ultiva est indiqué pour l'analgésie des patients âgés d'au moins 18 ans sous ventilation en Unité de Soins Intensifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ultiva doit uniquement être administré dans un lieu entièrement équipé pour la surveillance et l'assistance des fonctions respiratoire et cardio-vasculaire, 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.

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 rémifentanil. 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 rubrique 6.6).

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 rubrique 4.4).

Ultiva est exclusivement réservé à l'usage intraveineux et ne doit pas être administré en injection périurale ou intrathécale (voir rubrique 4.3).

Dilution

Ultiva peut être dilué après reconstitution. Pour des instructions concernant la dilution du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

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 20 à 25 microgrammes/ml étant celle recommandée chez les enfants âgés de 1 an ou 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%) • Isoflurane (dose initiale 0,5 CAM)	0,5 à 1	0,4	0,1 à 2
	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 rémifentanil 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 rubrique - *Médicaments associés*).

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 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 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 niveau 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 rubrique 4.5).

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 rubrique - *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 maximum 0,025 microgramme/kg/min, 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, 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 post-opératoire 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 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.

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 débiter 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 rémifentanil 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 rémifentanil et d'hypnotiques autres que ceux mentionnés dans le tableau (voir cette rubrique *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 rubrique 4.4).

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). 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). 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). 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 post-opératoire avant l'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. – *Anesthésie pour chirurgie cardiaque* »).

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 rubrique *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 rubrique *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 4.8). Afin de minimiser le risque de leur apparition, un relais analgésique doit être mis 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, Tableau 11.

Recommandations pour l'arrêt ou la poursuite du traitement en période post-opératoire 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 rubrique « Administration par perfusion manuelle – 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 rubrique *Patients atteints d'insuffisance rénale en unité de soins intensifs* et rubrique 5.2). 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.

Les agents sédatifs doivent être administrés séparément afin de permettre leur titrage.

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 de rémifentanyl, il convient de prendre en compte la possibilité d'une hyperalgésie et de modifications hémodynamiques associées lors d'utilisation en unité de soins intensifs (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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'infirmière 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).

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 rémifentanil. 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 rubrique « Anesthésie pour chirurgie cardiaque »*).

Soins intensifs : Il n'est pas nécessaire de réduire la dose initiale (*voir cette rubrique « 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 rubrique 4.4). 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 rubrique *Anesthésie pour chirurgie cardiaque*).

4.3. Contre-indications

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

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

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

4.4. 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 rubrique 4.3).

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 (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). 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 post-opératoire 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 4.5).

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 rémifentanil 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 rémifentanil comme analgésique peut être traitée par l'arrêt ou la diminution du débit d'administration du rémifentanil. Après l'arrêt de la perfusion de rémifentanil, 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 rémifentanil.

Dépression respiratoire - prévention et traitement

Comme avec tous les opiacés puissants, l'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée. Dès lors, le rémifentanil 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 rémifentanil, 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 rubriques 4.5 et 4.8) 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 rubriques 4.2 *Nouveau-nés/ nourrissons (âgés de moins de 1 an)* et 5.1).

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).

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 ».

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

Le rémifentanyl 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 rémifentanyl, 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 rubrique 4.2). Si les doses des dépresseurs 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 4.4). 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 rémifentanyl 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 rémifentanyl.

Les effets cardiovasculaires d'Ultiva (hypotension et bradycardie – voir rubriques 4.4 et 4.8) peuvent être majorés chez les patients recevant simultanément des médicaments interférant avec la fonction cardiaque tels que les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

Après avoir reçu Ultiva, il est conseillé d'éviter la consommation de toute boisson alcoolisée.

4.6. 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 rémifentanyl 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 rémifentanyl dans le lait de la rate après l'administration de rémifentanyl, il est nécessaire de recommander aux mères qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent l'administration de rémifentanyl.

Travail et accouchement

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'utilisation du rémifentanyl pendant le travail et en cas de césarienne. On sait que le rémifentanyl traverse la barrière placentaire et que les analogues du fentanyl peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le bébé. Si toutefois le rémifentanyl est administré, la patiente et le nouveau-né doivent être surveillés pour détecter tout signe de sédation excessive ou de dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Après une anesthésie au rémifentanyl, le patient ne pourra ni conduire ni utiliser une machine. Le médecin déterminera le moment adéquat pour la reprise de ces activités. On recommandera au patient d'être accompagné pour le retour à domicile.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au rémifentanyl sont directement liés à la pharmacologie des agonistes des récepteurs μ -opioïdes. Ces effets indésirables se résolvent dans les minutes qui suivent l'arrêt ou la diminution du débit de l'administration du rémifentanyl. Les fréquences ci-dessous ont été définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare :	Des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées chez des patients recevant du rémifentanil en association avec un ou plusieurs anesthésiques.
	Fréquence indéterminée:	choc anaphylactique
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée:	Dépendance, syndrome de sevrage
Affections du système nerveux	Très fréquent:	Rigidité musculaire
	Rare:	Sédation (pendant la récupération d'une anesthésie générale)
	Fréquence indéterminée:	Convulsions
Affections cardiaques	Fréquent:	Bradycardie
	Rare:	Des cas d'asystolie/d'arrêt cardiaque, habituellement précédés d'une bradycardie, ont été signalés chez des patients recevant du rémifentanil associé à d'autres anesthésiques.
	Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, arythmie
Affections vasculaires	Très fréquent :	Hypotension
	Fréquent :	Hypertension postopératoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent :	Dépression respiratoire aiguë, apnée, toux
	Peu fréquent :	Hypoxie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent :	Nausées, vomissements
	Peu fréquent :	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent :	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent :	Frissons postopératoires
	Peu fréquent :	Douleurs postopératoires
	Fréquence indéterminée :	Accoutumance

Arrêt du traitement

Suite à l'arrêt brutal du rémifentanil, des symptômes liés au sevrage, incluant une tachycardie, une hypertension et une agitation, ont été rapportés peu fréquemment, en particulier après une utilisation prolongée de plus de 3 jours (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques opioïdes, code ATC : N01A H06.

Mécanisme d'action

Le rémifentanil est un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes de type μ , ayant un délai d'action court et une très brève durée d'action. L'activité opioïde du rémifentanil sur les récepteurs opioïdes de type μ est contrecarrée par les antagonistes morphiniques tels que la naloxone.

Effets pharmacodynamiques

Des dosages de l'histamine réalisés chez des patients et chez des volontaires sains n'ont révélé aucune augmentation des taux d'histamine après l'administration en bolus de doses de rémifentanil allant jusqu'à 30 microgrammes/kg.

Nouveau-nés / nourrissons (âgés de moins de 1 an) :

Au cours d'une étude multicentrique randomisée (ratio de 2:1, rémifentanil:halothane), réalisée en ouvert, en groupes parallèles, chez 60 nourrissons et nouveau-nés âgés de moins de 8 semaines (âge moyen de 5,5 semaines) ayant un statut physique ASA de I-II et faisant l'objet d'une pyloromyotomie, l'efficacité et la sécurité du rémifentanil (administré en perfusion continue à un débit initial de 0,4 microgramme/kg/min avec ajout de doses supplémentaires ou modification du débit de perfusion si nécessaire) a été comparé à l'halothane (administré à une concentration de 0,4% avec augmentation supplémentaire si nécessaire). Le maintien de l'anesthésie a été obtenu par l'administration complémentaire de 70 % de protoxyde d'azote (N₂O) et de 30% d'oxygène. Le temps de récupération s'est révélé supérieur dans le groupe rémifentanil par rapport au groupe halothane (non significatif).

Utilisation pour l'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) – enfants âgés de 6 mois à 16 ans :

L'anesthésie intraveineuse totale avec rémifentanil en chirurgie pédiatrique a été comparée à l'anesthésie par inhalation au cours de 3 études randomisées réalisées en ouvert. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Intervention chirurgicale	Age (y), (N)	Condition de l'étude (entretien)	Extubation (min) (Moyenne (Ecart-type))
Chirurgie abdominale basse/urologique	0,5-16 (120)	TIVA : propofol (5 - 10 mg/kg/h) + rémifentanil (0,125 - 1,0 microgramme/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anesthésie par inhalation : sévoflurane (MAC 1,0 - 1,5) et rémifentanil (0,125 - 1,0 microgramme/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Chirurgie ORL	4-11 (50)	TIVA : propofol (3 mg/kg/h) + rémifentanil (0,5 microgramme/kg/min)	11 (3,7)
		Anesthésie par inhalation : mélange de desflurane (MAC 1,3) et protoxyde d'azote	9,4 (2,9) Non significatif
Chirurgie générale ou ORL	2-12 (153)	TIVA : rémifentanil (0,2 - 0,5 microgramme/kg/min) + propofol (100 - 200 microgramme/kg/min)	Temps d'extubation comparables
		Anesthésie par inhalation : mélange de sévoflurane (MAC 1 - 1,5) + protoxyde d'azote	(basé sur des données limitées)

Au cours de l'étude portant sur la chirurgie abdominale basse/urologique visant à comparer rémifentanil/propofol avec rémifentanil/sévoflurane, une hypotension a été observée de manière significativement plus fréquente sous rémifentanil/sévoflurane, et une bradycardie a été observée de manière significativement plus fréquente sous rémifentanil/propofol. Au cours de l'étude portant sur la chirurgie ORL visant à comparer rémifentanil/propofol avec desflurane/protoxyde d'azote, un rythme cardiaque significativement plus élevé a été observé chez les sujets recevant desflurane/péroxyde d'azote par rapport à ceux recevant rémifentanil/propofol et par rapport aux valeurs initiales.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Elimination

Après l'administration des doses recommandées de rémifentanil, la demi-vie effective est de 3 à 10 minutes. La clairance moyenne du rémifentanil chez des adultes jeunes sains est de 40 ml/min/kg, le volume de distribution central est de 100 ml/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 350 ml/kg.

Absorption

Les concentrations sanguines de rémifentanil sont proportionnelles à la dose administrée dans la fourchette des doses recommandées. Pour toute augmentation du débit de perfusion de 0,1 microgramme/kg/minute, les concentrations sanguines du rémifentanil augmentent de 2,5 nanogrammes/ml. Le taux de liaison du rémifentanil aux protéines plasmatiques est d'environ 70%.

Biotransformation

Le rémifentanil est un opiacé métabolisé par des estérases, à savoir les estérases non spécifiques du sang et des tissus. Le métabolisme du rémifentanil conduit à la formation d'un métabolite acide carboxylique qui, chez le chien, est 4600 fois moins actif que le rémifentanil. Les études chez l'homme montrent que l'ensemble de l'activité pharmacologique est lié à la molécule mère. L'activité de ce métabolite n'a donc aucune conséquence clinique. La demi-vie de ce métabolite chez les adultes sains est de 2 heures. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, le temps nécessaire à l'élimination par voie rénale de 95% du métabolite primaire du rémifentanil est d'environ 7 à 10 heures. La cholinestérase plasmatique n'agit pas sur le rémifentanil.

Passage dans le placenta et dans le lait

Les études de passage transplacentaire chez les rats et les lapins ont montré que leurs jeunes sont exposés au rémifentanil et/ou à ses métabolites pendant leur croissance et leur développement. Des substances apparentées au rémifentanil ont été trouvées dans le lait des rates qui allaitent. Au cours des études cliniques chez l'homme, la concentration du rémifentanil dans le sang du fœtus représentait 50% de la concentration dans le sang maternel. Le rapport de concentration artério-veineux de rémifentanil chez le fœtus était d'environ 30%, ce qui indique un métabolisme du rémifentanil chez le nouveau-né.

Anesthésie pour chirurgie cardiaque

La clairance du rémifentanil est réduite d'environ 20% au cours d'une circulation extracorporelle réalisée en hypothermie (28°C). La baisse de la température corporelle diminue la clairance d'élimination de 3% par degré centigrade.

Insuffisance rénale

L'état de la fonction rénale n'affecte pas la récupération rapide qui fait suite à une sédation et une analgésie sous rémifentanil.

Quelque soit le degré d'insuffisance rénale, la pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas significativement modifiée chez ces patients, même après une administration allant jusqu'à 3 jours en Unité de Soins Intensifs.

La clairance du métabolite acide carboxylique est diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients admis aux soins intensifs, présentant une insuffisance rénale modérée/sévère, la concentration du métabolite acide carboxylique peut dépasser de 250 fois le taux de rémifentanil à l'état d'équilibre chez certains patients. Chez ces patients, les données cliniques disponibles montrent que l'accumulation du métabolite n'a pas d'effet morphinique cliniquement significatif même après l'administration d'une perfusion de rémifentanil allant jusqu'à 3 jours. On dispose de données insuffisantes au sujet de la sécurité et du profil pharmacocinétique du métabolite pour des perfusions de rémifentanil de plus de 3 jours.

Il n'est pas prouvé que le rémifentanil soit éliminé au cours des traitements de suppléance rénale.

L'hémodialyse permet d'éliminer au moins 30% du métabolite acide carboxylique.

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas modifié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère en attente d'une transplantation hépatique ou pendant la phase anhépatique de la transplantation. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère peuvent être légèrement plus sensibles aux effets de dépression respiratoire du rémifentanil. Ces patients doivent être étroitement surveillés et la dose de rémifentanil doit être ajustée à leurs besoins individuels.

Patients pédiatriques

La clairance moyenne et le volume de distribution à l'état d'équilibre du rémifentanil sont augmentés chez les plus jeunes enfants et diminuent à des valeurs comparables à celles des jeunes adultes sains à l'âge de 17 ans. La demi-vie d'élimination du rémifentanil chez les nouveau-nés n'est pas significativement différente de celle observée chez les jeunes adultes sains. Les variations de l'effet analgésique après modification du débit de perfusion du rémifentanil sont rapides et similaires à celles qui sont observées chez les jeunes adultes sains. La pharmacocinétique du métabolite acide carboxylique chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans est comparable à celle observée chez l'adulte, après un ajustement en fonction du poids corporel.

Personnes âgées

La clairance du rémifentanil est légèrement réduite chez les personnes âgées (de plus de 65 ans) par rapport à celle des jeunes patients. L'activité pharmacodynamique du rémifentanil augmente avec l'âge. Par comparaison aux sujets plus jeunes, la concentration efficace 50 (CE50) nécessaire chez les patients âgés pour la formation d'ondes delta sur l'électroencéphalogramme (EEG) est réduite de 50% ; par conséquent, les posologies initiales recommandées doivent être réduites de moitié chez les personnes âgées, puis soigneusement adaptées aux besoins individuels.

5.3. Données de sécurité préclinique

Comme certains autres analogues du fentanyl, le rémifentanil a induit un allongement de la durée du potentiel d'action des fibres de Purkinje chez le chien. Aucun effet n'a été observé à une concentration de 0,1 micromolaire (38 nanogrammes/ml). Des effets ont été observés à une concentration d'un micromolaire (377 nanogrammes/ml). Ceux-ci furent statistiquement significatifs à une concentration de 10 micromolaires (3770 nanogrammes/ml). Ces concentrations correspondent respectivement à 12 fois et 119 fois les concentrations libres les plus élevées possibles (ou respectivement à 3 fois et 36 fois les concentrations les plus élevées possibles dans le sang total) après l'administration de la dose thérapeutique maximale recommandée.

Toxicité aiguë

Les manifestations prévisibles des intoxications par les agonistes des récepteurs opioïdes de type μ ont été observées chez la souris, le rat et le chien non ventilés, après l'administration d'une dose élevée de rémifentanil injectée en bolus intraveineux. Au cours de ces études, l'espèce la plus sensible, le rat mâle, a survécu à l'administration d'une dose de 5 mg/kg. Des microhémorragies cérébrales provoquées par l'hypoxie ont été observées chez le chien. Ces dernières ont été réversibles dans les 14 jours suivant l'administration de rémifentanil.

Toxicité en administration répétée

Des doses de rémifentanil administrées en bolus chez le rat et le chien non ventilés ont entraîné une dépression respiratoire pour l'ensemble des doses étudiées, et des microhémorragies cérébrales réversibles chez le chien. Des investigations approfondies ont montré que les microhémorragies résultaient de l'hypoxie et n'étaient pas spécifiques au rémifentanil. Les microhémorragies cérébrales n'ont pas été observées au cours des études de perfusion chez le rat et le chien non ventilés car celles-ci ont été réalisées à des doses qui n'induisent aucune dépression respiratoire sévère.

Les résultats des études précliniques indiquent que la dépression respiratoire et les séquelles associées sont la cause la plus probable d'effets indésirables potentiellement sévères chez l'homme.

L'administration intrathécale de glycine seule, sans rémifentanil, à des chiens, a induit une agitation, une douleur ainsi qu'une dysfonction et une incoordination des membres postérieurs. Ces effets pourraient être attribuables à la glycine. En raison du meilleur pouvoir tampon du sang, de la dilution plus rapide et de la faible concentration de glycine dans Ultiva, ces observations n'ont pas de signification clinique en cas d'administration intraveineuse d'Ultiva.

Etudes de toxicité sur la reproduction

Le rémifentanil a provoqué une diminution de la fertilité chez le rat mâle, après l'injection quotidienne du médicament pendant au moins 70 jours. Une dose sans effet sur la fertilité n'a pu être mise en évidence. La fertilité chez le rat femelle n'est pas modifiée. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ou le lapin. L'administration du rémifentanil chez la rate en fin de gestation ou pendant l'allaitement n'a induit aucun effet significatif sur la survie, le développement ou la reproduction de la génération F1 (1^{ère} génération).

Génotoxicité

Le rémifentanil n'a induit aucune réponse positive au cours d'une série de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, à l'exception du test *in vitro* sur le lymphome TK de la souris qui s'est révélé

positif avec activation métabolique. Les résultats du test sur le lymphome TK de la souris n'ayant pas été confirmés par les autres tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, le traitement par le rémifentanil n'est pas considéré comme étant associé à un risque génotoxique pour le patient.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (peut être utilisé pour l'ajustement du pH si nécessaire).

6.2. Incompatibilités

Ultiva doit uniquement être reconstitué et dilué avec les solutions pour perfusion recommandées (voir rubrique 6.6).

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.

6.3. 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.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour injection intraveineuse Ultiva se présente dans un flacon en verre de type I transparent, conforme aux normes Ph. Eur., muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'un opercule en aluminium :

- 1 mg de poudre lyophilisée en flacons de 3 ml, boîtes de 5 flacons.
- 2 mg de poudre lyophilisée en flacons de 5 ml, boîtes de 5 flacons.
- 5 mg de poudre lyophilisée en flacons de 10 ml, boîtes de 5 flacons.

6.6. 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.

Les tableaux 6-11 donnent les recommandations pour les débits de perfusion d'Ultiva pour perfusion en mode manuel :

Tableau 6. Débit de perfusion d'Ultiva (ml/kg/h)

Débit d'administration (microgramme/kg/min.)	Débit de perfusion (ml/kg/h) pour des solutions de concentrations égales à			
	20 microgrammes/ml 1mg/50ml	25 microgrammes/ml 1mg/40ml	50 microgrammes/ml 1mg/20ml	250 microgrammes/ml 10mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	non recommandé
0,025	0,075	0,06	0,03	non recommandé
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tableau 7. Débit de perfusion d'Ultiva (ml/h) pour une solution à 20 microgrammes/ml

Débit de perfusion (microgramme/kg/min.)	Poids du patient (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tableau 8. Débit de perfusion d'Ultiva (ml/h) pour une solution à 25 microgrammes/ml

Débit de perfusion (microgramme/ kg/min.)	Poids du patient (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tableau 9. Débit de perfusion d'Ultiva (ml/h) pour une solution à 50 microgrammes/ml

Débit de perfusion (microgramme/kg /min.)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
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

Tableau 10. Débit de perfusion d'Ultiva (ml/h) pour une solution à 250 microgrammes/ml

Débit de perfusion (microgramme/kg/ min.)	Poids du patient (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Le Tableau 11 donne l'équivalence entre les concentrations sanguines de rémifentanyl en mode « AIVOC » et différents débits de perfusion en mode manuel, à l'état d'équilibre :

Tableau 11. Correspondance entre les concentrations sanguines cibles (ng/ml) de rémifentanyl selon le modèle pharmacocinétique de Minto (1997) chez un patient pesant 70 kg, mesurant 1,70 m, âgé de 40 ans, de sexe masculin, et différents débits de perfusion (microgrammes/kg/min) en mode manuel, à l'état d'équilibre

Débit de perfusion Ultiva (microgramme/kg/min)	Concentration sanguine de rémifentanyl (nanogramme/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ultiva 1 mg : BE181937
LU : 2008019609
Numéro national : 0227571

Ultiva 2 mg : BE181912
LU : 2008019610
Numéro national : 0227585

Ultiva 5 mg : BE181921
LU : 2008019611
Numéro national : 02275599

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/04/1997
Date de dernier renouvellement : 17/05/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024.