

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapifen 0,5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable de Rapifen contient 0,544 mg de chlorhydrate d'alfentanil équivalant à 0,5 mg d'alfentanil.

Rapifen est délivré dans des ampoules de 2 ml et 10 ml.

Excipients à effet notoire :

Rapifen ampoule de 10 ml : Ce médicament contient 35,4 mg de sodium par ampoule de 10 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rapifen est indiqué pour une utilisation chez les adultes

- en tant qu'analgésique d'anesthésie. Grâce à ses propriétés cinétiques (rapidité d'action et élimination rapide), Rapifen est particulièrement indiqué dans les interventions de courte durée et les interventions en polyclinique. Dans les opérations de plus longue durée, l'analgésie requise peut être obtenue par administration de doses supplémentaires ou par perfusion.
- pour induire une anesthésie.

Rapifen est indiqué pour une utilisation chez les nouveau-nés, les bébés et les enfants

- en tant qu'opiacé, en association avec un hypnotique, dans le but d'induire une anesthésie
- en tant qu'analgésique narcotique en association avec une anesthésie générale, aussi bien pour des interventions chirurgicales de courte durée que de longue durée

4.2 Posologie et mode d'administration

Rapifen doit être administré en injections bolus (pour des interventions de courte durée) ou en bolus complétés de doses supplémentaires ou de perfusion (pour des interventions chirurgicales douloureuses de longue durée).

La posologie de Rapifen est déterminée individuellement. Les facteurs qui jouent un rôle à cet égard sont : l'âge, le poids corporel, l'état physique, un état pathologique sous-jacent, l'utilisation de médicaments, le type d'anesthésie, le type et la durée de l'opération. Rapifen peut être administré à des patients de tous âges.

La dose initiale doit être réduite chez les sujets âgés et chez les personnes affaiblies.

Adultes

1. Interventions de courte durée ou en polyclinique:

Pour les interventions de moins de 10 minutes, il suffit d'une injection intraveineuse en bolus de 7 à 15 µg/kg de poids corporel (1 à 2 ml/70 kg de poids corporel). Si on injecte lentement (30 secondes) cette dose, la respiration spontanée peut être maintenue dans la plupart des cas.

Lorsque l'opération dure plus longtemps, on pourra, si nécessaire, administrer des doses supplémentaires de 7 à 15 µg/kg de poids corporel toutes les 10 à 15 minutes (1 à 2 ml/70 kg de poids corporel).

2. Opérations de durée moyenne:

Selon la durée de l'opération, la posologie est la suivante :

Durée de l'intervention (min)	Injection bolus I.V. de Rapifen µg/kg de poids corporel	Injection bolus I.V. de Rapifen ml/70 kg de poids corporel
10 – 30	20 – 40	3 – 6
30 – 60	40 – 80	6 – 12
> 60	80 – 150	12 – 20

Lorsque l'opération dure plus longtemps, l'analgésie peut être entretenue par:

- des doses supplémentaires de 15 µg/kg de poids corporel (2 ml/70 kg de poids corporel) toutes les 10 à 15 minutes. Afin de prévenir une dépression respiratoire postopératoire, on n'administrera pas Rapifen pendant les 10 dernières minutes avant la fin (présumée) de l'opération;
- une perfusion de 1 µg/kg de poids corporel/ min (0,14 ml/70 kg de poids corporel/min.) jusqu'à 5 à 10 minutes avant la fin de l'opération. Les périodes de douleur accrue peuvent être facilement franchies par l'injection de faibles doses de Rapifen ou par une augmentation temporaire de la vitesse de perfusion. Il convient d'augmenter la dose d'entretien lorsque Rapifen est utilisé sans protoxyde d'azote/oxygène ou autres anesthésiques d'inhalation.

3. Opérations de longue durée:

Rapifen peut être utilisé comme analgésique d'anesthésie au cours d'opérations de longue durée, notamment lorsqu'une extubation rapide est souhaitée. On maintient l'analgésie et la stabilité optimales en administrant une dose initiale adaptée individuellement et en adaptant la vitesse de perfusion aux stimuli opératoires et aux réactions cliniques du patient.

4. Utilisation comme médicament d'induction:

Une injection intraveineuse en bolus de > 120 µg/kg de poids corporel (17 ml/70 kg de poids corporel) entraîne l'hypnose et l'analgésie chez le patient, tandis qu'une bonne stabilité cardio-vasculaire est maintenue. En même temps, on veillera à assurer une bonne relaxation musculaire.

Population pédiatrique

Des équipements de ventilation assistée doivent être disponibles en cas d'utilisation chez des enfants quel que soit leur âge, même pour des procédures de courte durée chez des enfants respirant spontanément.

Les données disponibles chez les enfants sont limitées, en particulier dans la tranche d'âge de 1 mois à 1 an (voir rubrique 5.2).

Nouveau-nés (0 à 27 jours inclus): La pharmacocinétique est très variable chez les nouveaux-nés, en particulier chez les prématurés. La clairance et la liaison aux protéines sont plus faibles, ce qui peut nécessiter une réduction de la dose d'alfentanil. Les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés et la dose d'alfentanil doit être ajustée en fonction de la réponse observée.

Bébés et jeunes enfants (28 jours à 23 mois inclus) : Chez les bébés et les jeunes enfants, la clairance peut être supérieure comparativement aux adultes. Pour le maintien de l'analgésie, il peut être nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion de l'alfentanil.

Enfants (de 2 à 11 ans inclus) : La clairance peut être légèrement supérieure chez les enfants et il peut être nécessaire d'augmenter la vitesse de perfusion.

Adolescents : La pharmacocinétique de l'alfentanil chez les adolescents étant similaire à celle observée chez les adultes, il n'y a pas de recommandations posologiques spécifiques.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

Étant donné la grande variabilité de la réponse à l'alfentanil, il est difficile d'énoncer des recommandations posologiques chez les jeunes enfants. Pour les enfants plus âgés, une dose en bolus de 10 à 20 µg/kg d'alfentanil est estimée appropriée pour l'induction de l'anesthésie (c'est-à-dire en complément du propofol ou d'anesthésiques par inhalation) ou en tant qu'analgésique. Des bolus complémentaires de 5 à 10 µg/kg d'alfentanil peuvent être administrés à des intervalles adéquats.

Afin de maintenir l'analgésie chez des enfants au cours d'une opération, Rapifen peut être administré à raison d'un débit de perfusion de 0,5 à 2 µg/kg/min. La dose doit être augmentée ou réduite en fonction des besoins de chaque patient individuel. En association avec un anesthésique intraveineux, la dose recommandée est d'environ 1 µg/kg/min.

Un risque accru de complications respiratoires et de rigidité musculaire peut exister lorsque l'alfentanil est administré à des nouveau-nés et des très jeunes enfants. Les mesures de précautions nécessaires sont décrites en détail sous la rubrique 4.4.

Compatibilité:

Si c'est souhaitable, Rapifen peut être dilué avec une solution de chlorure de sodium ou de glucose pour perfusion intraveineuse. Ces dilutions sont compatibles avec les sets de perfusion en plastique et doivent être utilisées dans les 24 heures après la préparation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres morphinomimétiques.
- Utilisation de Rapifen en dehors de l'anesthésie et en l'absence d'un service chirurgical convenablement équipé (appareillage approprié de surveillance cardiaque et de réanimation, antidotes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rapifen relève des dispositions légales relatives aux stupéfiants.

Comme c'est le cas pour tous les analgésiques morphiniques puissants, l'effet analgésique marqué de Rapifen va de pair avec une dépression respiratoire relativement profonde. Cette dépression respiratoire est proportionnelle à la dose et peut être neutralisée par des antagonistes spécifiques, comme la naloxone (voir rubrique 4.9). Après l'administration de hautes doses pendant l'anesthésie (analgésie profonde), la dépression respiratoire et la perte de conscience peuvent persister ou réapparaître pendant la phase postopératoire. C'est pourquoi le patient doit être surveillé étroitement.

En règle générale, il importe de toujours disposer d'un antidote et d'un équipement de réanimation à portée de main lorsqu'on utilise Rapifen.

L'application d'une hyperventilation pendant l'anesthésie peut influencer la réponse du patient au CO₂, avec des conséquences sur la respiration postopératoire.

Une éventuelle rigidité musculaire, qui pourrait entraver une intubation, peut être dissipée par une médication myorelaxante (p.ex. succinylcholine ou myorelaxants non dépolarisants). A doses faibles, la rigidité musculaire peut être évitée par l'injection lente de Rapifen (I.V.). L'administration de benzodiazépines en prémédication réduit l'incidence et l'intensité de la rigidité musculaire.

Des myoclonies non épileptiques peuvent se produire.

Une bradycardie et un éventuel arrêt cardiaque peuvent apparaître (chez des personnes sensibles et souvent chez les enfants) dans des circonstances où le patient a reçu une dose insuffisante d'anticholinergique ou lorsque des myorelaxants non vagolytiques sont utilisés. La bradycardie peut être traitée par l'atropine (0,5 mg/adulte). Pour éviter une bradycardie, il est indiqué d'administrer une petite dose intraveineuse d'un anticholinergique juste avant l'induction. Le remplissage préalable du lit vasculaire (par du sérum physiologique ou une solution de glucose) est à conseiller en cas de déshydratation. Les personnes âgées sont parfois sensibles à l'effet vasodilatateur de Rapifen.

Les opiacés peuvent provoquer une hypotension, particulièrement chez les patients hypovolémiques. Des mesures adaptées sont exigées pour stabiliser la tension artérielle.

L'administration rapide d'une injection en bolus d'opiacés doit être évitée chez les patients présentant une faculté d'adaptation intracérébrale perturbée; chez ces patients, une diminution passagère de la tension artérielle moyenne peut éventuellement s'accompagner d'une baisse de courte durée de la pression de perfusion sanguine cérébrale.

La prudence est de rigueur en cas d'hypothyroïdie non maîtrisée, de traumatismes crâniens et cérébraux, et d'états associés à une pression intracrânienne accrue, d'insuffisance adrénocorticoïde, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'affections pulmonaires ou de réserve respiratoire réduite (entre autres dépression respiratoire existante induite par d'autres médicaments et bronchopathie obstructive chronique), de cœur pulmonaire, d'hypertrophie de la prostate, d'alcoolisme aigu ou lorsque le patient prend d'autres substances qui dépriment le système nerveux central (p. ex. barbituriques, gaz halogénés, benzodiazépines, etc.).

Pour l'anesthésie de personnes qui présentent une dépendance aux opiacés, on prévoira, d'une part, des doses de Rapifen plus élevées pendant l'anesthésie et on prendra, d'autre part, des mesures destinées à éviter des symptômes de sevrage lors de la phase postopératoire immédiate.

Il est préférable d'arrêter l'administration de Rapifen 10 minutes avant la fin de l'opération et il convient de tenir compte du fait que lors de l'utilisation de doses élevées, une respiration assistée peut encore être nécessaire plusieurs heures après l'anesthésie.

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance) : on remarquera ici aussi que l'utilisation le plus souvent unique et de courte durée de Rapifen en anesthésie relativise fortement ce problème. Rapifen peut, comme tous les morphiniques et leurs dérivés, entraîner une dépendance physique et psychique (respectivement assuétude et toxicomanie) 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 développer un TUO est accru chez les patients ayant 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 la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité). On constate aussi qu'avec le temps, une plus grande quantité de médicament est nécessaire pour obtenir le même effet analgésique (accoutumance ou tolérance). L'assuétude augmente le plus souvent avec la durée du traitement et la dose administrée.

Lors de l'interruption du médicament, du remplacement par un morphinomimétique moins puissant ou de l'administration d'un antagoniste, un syndrome de sevrage peut se manifester, accompagné, entre autres, de troubles de l'équilibre, de tremblements et d'angoisse, de vomissements, de diarrhée et de hausse de la tension artérielle.

Population pédiatrique

Lorsque l'alfentanil est administré à des nouveau-nés et des très jeunes enfants, il peut y avoir un risque de complications respiratoires supérieur au risque existant chez des enfants plus âgés et des adultes. C'est pourquoi les jeunes patients pédiatriques doivent être surveillés immédiatement après l'instauration de l'administration d'alfentanil. Des équipements de ventilation assistée doivent être disponibles en cas d'utilisation chez des enfants quel que soit leur âge, même pour des procédures de courte durée chez des enfants respirant spontanément.

Si l'alfentanil est utilisé chez des nouveau-nés et des jeunes enfants, l'utilisation concomitante d'un myorelaxant doit être envisagée en raison du risque de rigidité musculaire. Après l'arrêt du traitement par l'alfentanil, la surveillance de tous les enfants doit être poursuivie suffisamment longtemps pour s'assurer de la reprise de la respiration spontanée.

En raison de la pharmacocinétique variable chez les nouveau-nés, une dose plus faible d'alfentanil peut s'avérer nécessaire. Les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés et la dose d'alfentanil doit être ajustée en fonction de la réponse observée (voir rubrique 4.2).

Pour Rapifen ampoule de 2 ml : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 2 ml, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Pour Rapifen ampoule de 10 ml : Ce médicament contient 35,4 mg de sodium par ampoule de 10 ml, ce qui équivaut à 1,8 % de l'apport quotidien maximal recommandé par WHO de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Médicaments qui modifient l'effet de l'alfentanil

- inhibiteurs de la MAO : inhiberaient aussi les enzymes qui métabolisent les substances agissant sur le système nerveux central (sédatifs, antihistaminiques, opiacés, etc.).

En ce qui concerne Rapifen, il peut s'ensuivre un effet plus intense et de plus longue durée (dépression respiratoire comprise). Un traitement par des inhibiteurs de la MAO doit donc être arrêté 14 jours avant une anesthésie recourant à un opiacé (donc aussi à Rapifen).

Des effets indésirables importants se sont déjà manifestés lors de l'administration d'anesthésiques chez certains patients qui étaient traités par des inhibiteurs de la MAO.

- autres médicaments qui dépriment le système nerveux central : certaines substances telles les barbituriques, les benzodiazépines, les dérivés de la phénothiazine, les gaz halogénés et d'autres substances non sélectives entraînant une dépression centrale (p. ex. l'alcool), peuvent renforcer l'effet d'induction d'une dépression respiratoire propre aux opiacés (et donc aussi à Rapifen). Ce phénomène se produit par divers mécanismes possibles (par interactions avec le métabolisme, avec l'activité au niveau du récepteur ou par un effet additionnel intrinsèque). En cas d'administration simultanée, il peut être nécessaire de réduire la posologie de Rapifen. Inversement, après l'administration de Rapifen, la posologie de médicaments de ce

type doit être réduite. L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (la gabapentine et la prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

- autres médicaments: l'alfentanil est principalement métabolisé via le cytochrome P450 3A4. Les données *in vitro* indiquent que des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme de l'alfentanil. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'être humain indiquent que le métabolisme de l'alfentanil est inhibé par le fluconazole, le voriconazole, l'érythromycine, le diltiazem et la cimétidine (inhibiteurs connus du cytochrome P450 3A4). Dans le cas de la cimétidine, on a constaté un doublement de la concentration plasmatique de Rapifen, principalement les 2 premières heures qui suivent l'administration d'une dose unique de 200 à 400 mg de cimétidine, et un triplement de la concentration plasmatique après un traitement préalable de plusieurs jours par la cimétidine (1000 à 2000 mg par jour). Ceci peut accroître le risque de dépression respiratoire prolongée ou différée. L'utilisation simultanée de tels médicaments avec l'alfentanil exige un suivi attentif et une observation étroite du patient. En particulier, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose d'alfentanil.

Influence de l'alfentanil sur le métabolisme d'autres médicaments :

En association avec Rapifen, les concentrations plasmatiques de propofol sont 17% plus élevées qu'en l'absence de Rapifen. En cas d'utilisation concomitante d'alfentanil et de propofol, une dose plus faible de Rapifen peut être exigée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Bien qu'aucun effet tératogène ou embryotoxique aigu n'ait été observé dans les études chez l'animal, les données sont insuffisantes pour pouvoir juger d'une éventuelle nocivité chez l'être humain (voir rubrique 5.3). C'est pourquoi on mettra en balance les risques possibles et les avantages potentiels avant d'administrer ce médicament pendant la grossesse.

L'administration intraveineuse pendant l'accouchement (césarienne incluse) n'est pas conseillée d'une part parce que Rapifen traverse le placenta et d'autre part parce que le centre respiratoire du fœtus est particulièrement sensible aux opiacés. Si Rapifen est malgré tout administré, un équipement de ventilation assistée doit être immédiatement disponible pour permettre d'y recourir si nécessaire. Un antagoniste des opiacés doit toujours être sous la main pour l'enfant. Comme la demi-vie de l'antagoniste de l'opiacé peut être plus courte que la demi-vie de l'alfentanil, une administration répétée de l'antagoniste de l'opiacé devra être envisagée.

Allaitement :

Il n'y a pas de données disponibles quant à la concentration de Rapifen dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé dans les 24 heures qui suivent l'administration de Rapifen. Si nécessaire, on pourra éventuellement tirer le premier lait.

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

On n'envisagera la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine que lorsqu'un laps de temps suffisant se sera écoulé après l'administration de Rapifen. Les réactions individuelles sont très variables. En moyenne, on peut envisager un délai d'attente de 3 à 6 heures après des doses de 1 à 3 ml, et de 12 à 24 heures après des doses plus élevées et après une perfusion.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi de Rapifen a été évaluée chez 1157 sujets participant à 18 essais cliniques. Rapifen a été administré en tant qu'agent d'induction anesthésique ou en tant qu'adjuvant de l'analgésie/ anesthésie en association avec une anesthésie régionale et générale pour des interventions de courte, moyenne et longue durée. Ces sujets ont reçu au moins une dose de Rapifen pour laquelle des données de sécurité ont été rapportées. Sur la base de données de sécurité compilées à partir de ces essais cliniques, les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (incidence $\geq 5\%$) ont été (incidence en %) : les nausées (17,0), les vomissements (14,0), l'apnée (8,6), les troubles du mouvement (7,9) et la bradycardie (5,4).

Le tableau ci-après montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Rapifen dans des essais cliniques ou lors de l'expérience acquise après la commercialisation, en ce compris les effets indésirables précités. Les catégories de fréquence utilisées sont basées sur la convention suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables

Système/ classe d'organes	Effets indésirables				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)	Indéterminé
Affections du système immunitaire					hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes; et urticaire)
Affections psychiatriques		humeur euphorique		agitation; pleurs	désorientation
Affections du système nerveux		troubles du mouvement; étourdissements; sédation, dyskinésie	céphalée; somnolence; absence de réaction aux stimuli		perte de conscience (phase postopératoire), convulsions; myoclonie
Affections oculaires		troubles de la vue			myosis
Affections cardiaques		bradycardie; tachycardie	arythmies cardiaques; diminution de la fréquence cardiaque		arrêt cardiaque
Affections vasculaires		hypotension; hypertension; baisse de tension artérielle; hausse de tension artérielle		douleur veineuse	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		apnée	hoquet; hypercapnie; spasme laryngé; dépression respiratoire (incluant cas mortels)	bronchospasme; épistaxis	arrêt respiratoire; toux

Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			dermatite allergique; hyperhidrose	prurit	érythème; éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques		rigidité musculaire			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		frissons; douleur au site d'injection; fatigue	douleur		fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		douleur associée à la procédure	agitation postopératoire; complications aux voies respiratoires dues à l'anesthésie; confusion postopératoire	complications neurologiques de l'anesthésie; complications de la procédure; complications de l'intubation endotrachéale	

Population pédiatrique

Il est présumé que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables seront similaires chez les enfants comme chez les adultes, sauf en ce qui concerne:

Une rigidité musculaire légère à modérée est souvent observée chez les nouveau-nés, bien que le nombre de nouveau-nés inclus dans les essais cliniques ait été réduit.

Moins fréquemment, une rigidité sévère et des convulsions peuvent survenir et s'accompagner de difficultés respiratoires temporaires, surtout en cas de fortes doses de Rapifen ou lors d'une injection intraveineuse rapide.

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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@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

Signes et symptômes :

Selon la sensibilité individuelle, le tableau clinique sera en premier lieu caractérisé par la dépression respiratoire, qui variera de la bradypnée à l'apnée.

La dose qui, en clinique, peut entraîner une dépression respiratoire importante est de 2 à 3 ml chez les adultes et de 15 à 20 µg/kg de poids corporel chez les enfants.

Traitement :

L'administration d'un antagoniste est indispensable (0,4 mg de naloxone à répéter si nécessaire toutes les 2 à 3 minutes car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'action de l'antagoniste). En cas d'hypoventilation ou d'apnée, il faut administrer de l'oxygène et assister la respiration. Si la dépression respiratoire va de pair avec une rigidité musculaire, l'administration I.V. d'un myorelaxant peut être nécessaire pour faciliter l'application des techniques de ventilation. Le patient doit être surveillé étroitement. La température corporelle doit être maintenue et l'apport hydrique doit être suffisant. En cas d'hypotension grave ou persistante, il faut envisager la possibilité d'une hypovolémie qui, le cas échéant, sera compensée par l'administration parentérale de liquide.

N.B. : Un myosis prononcé est un signe pathognomonique de surdosage. En cas d'hypoxie de longue durée, le myosis se transforme en mydriase.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SYSTEME NERVEUX, ANESTHESIQUE, Général,
Anesthésique opioïde
Code ATC : N01A H02

Analgésie :

L'alfentanil est un opioïde ou analgésique central à action très rapide et de courte durée, appartenant aux 4-anilinopipéridines. L'activité analgésique très puissante (doses équianalgésiques chez le rat, I.V.: 1 mg de morphine = 0,014 mg d'alfentanil) repose sur une interaction avec les récepteurs aux opiacés. L'administration intraveineuse est suivie d'une activité analgésique presque instantanée et d'une dépression respiratoire, l'activité étant maximale après 1 minute. Par cette propriété, Rapifen diffère nettement du fentanyl et de la morphine (activités maximales après 4 et 30 minutes respectivement). La durée d'action de Rapifen est 3 fois plus courte que celle d'une dose équianalgésique de fentanyl et est liée à la dose. Tous les effets de l'alfentanil sont rapidement et entièrement réversibles par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone.

Inhibition des réactions de stress :

La large marge de sécurité de Rapifen (dans les tests chez des animaux (rat), dose létale/dose efficace = 1080) permet de supprimer non seulement la douleur, mais également le « stress » végétatif qui l'accompagne. Ainsi, une dose de 7 à 30 µg/kg (1 à 4 ml/ adulte par voie IV) est en mesure de neutraliser la sensation de douleur, mais il faut 30 à 150 µg/kg (4 à 20 ml/ adulte par voie IV) pour obtenir – via un effet sur le thalamus et l'hypothalamus – une inhibition plus ou moins complète de l'augmentation réactionnelle excessive de l'ACTH, l'ocytocine, l'hormone antidiurétique, la prolactine, le cortisol, l'aldostérone, les catécholamines, le glucagon, la thyroxine, la rénine et d'autres substances, et de la baisse entre autres de l'insuline et la testostérone. Rapifen bloque mieux et plus rapidement les réactions hormonales que le fentanyl. La profondeur de l'analgésie peut être adaptée aux besoins chirurgicaux. En raison des propriétés cinétiques (voir rubrique 5.2), tant l'analgésie que l'inhibition de l'état de stress sont de courte durée. Pour une application adéquate en cas d'analgésie pour une durée dépassant 45 à 60 minutes, une perfusion est plus indiquée (voir rubrique 4.2).

Dépression respiratoire :

L'activité dépressive sur la respiration entraîne une baisse de la fréquence respiratoire et de la sensibilité au CO₂. La durée et la profondeur de la dépression respiratoire dépendent de la dose. La respiration spontanée est le plus souvent possible à des taux

plasmatiques inférieurs à 100 à 200 ng/ml de Rapifen (après administration de $\pm$ 20 μ g/kg ou 3 ml de Rapifen à un adulte). Ces doses constituent des moyennes et peuvent différer selon l'individu. La dépression respiratoire due à Rapifen est moins profonde et nettement plus courte que celle entraînée par des doses équianalgésiques de fentanyl.

Hypnose :

En raison de ses propriétés cinétiques (entre autres, l'atteinte rapide des tissus cérébraux), Rapifen peut également être utilisé à des doses élevées (>120 μ g/kg) en tant qu'hypnotique morphinomimétique. Les effets typiques des opiacés qui se manifestent à cette occasion (entre autres, raideurs musculaires et légère bradycardie) peuvent être facilement neutralisés en administrant auparavant ou simultanément, respectivement un myorelaxant et un anticholinergique. L'induction du sommeil est très rapide (dans les 10 à 25 secondes), elle équivaut à celle obtenue par d'autres techniques et garantit en outre une bonne stabilité cardio-vasculaire et une protection contre le stress en cas d'intubation.

Myosis :

Aucune tolérance n'est décrite pour cet effet. Il peut donc toujours être considéré comme un signe pathognomonique de l'imprégnation de Rapifen.

Nausées et vomissements :

Une stimulation de la zone-gâchette chimioréceptrice peut entraîner des nausées et vomissements. A des doses plus élevées, on observe plutôt un effet antiémétique. Ainsi, une dose de 0,056 mg/kg et une dose de 0,200 mg/kg protègent le chien et le rat respectivement pendant 15 minutes et 1 heure contre les vomissements induits par l'apomorphine.

Autres effets centraux :

Une raideur musculaire peut apparaître, due probablement à l'activité exercée au niveau de la substance noire et du corps strié. D'autres effets morphinomimétiques tels qu'euphorie et inhibition de la toux concernent moins Rapifen.

Effets gastro-intestinaux :

On peut les résumer comme étant une diminution de la motilité propulsive, une réduction de la sécrétion et une augmentation de la tonicité (allant jusqu'aux spasmes) des sphincters du tractus gastro-intestinal.

Effets cardiovasculaires:

Une activité présumée vagale (cholinergique) à des doses faibles entraîne une légère bradycardie et une légère baisse de la résistance vasculaire systémique, sans qu'apparaisse une baisse significative de la tension artérielle. Chez l'enfant, l'effet bradycardisant peut se manifester plus nettement. Un anticholinergique peut dans ce cas être utile, tant préventivement que curativement. Chez des personnes présentant un certain degré de déshydratation et chez les patients âgés, une diminution de la résistance périphérique peut entraîner une baisse plus marquée de la tension artérielle. Un remplissage préalable du lit vasculaire (par du sérum physiologique ou du glucose à 5%) prévient cette chute de tension artérielle.

Par ailleurs, la stabilité cardiovasculaire est très grande par suite des effets minimes sur la précharge, le débit et la consommation d'O₂ cardiaques.

Aucun effet direct sur la fonction du muscle cardiaque n'a été observé. Rapifen n'entraîne pas de libération d'histamine (contrairement à la morphine et à la péthidine).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'alfentanil est un opiacé de synthèse doté d'effets pharmacologiques μ -agonistes.

Distribution

La distribution séquentielle des demi-vies de l'alfentanil sont de 0,4-2,2 min et 8-32 min. Le faible degré d'ionisation (11% à un pH = 7,4) contribue à une distribution

tissulaire rapide mais limitée. Le volume de distribution dans le compartiment central (Vc) est de 1,27-4,81 litres et le volume de distribution total au steady state (Vdss) est de 12,1-98,2 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de 92% environ.

Métabolisme

La métabolisation se fait principalement dans le foie. On ne retrouve que 1% de la substance active sous forme inchangée dans l'urine. Les métabolites sont inactifs et sont évacués pour 70 à 80% par voie urinaire.

Excrétion

L'alfentanil est rapidement excrété après administration intraveineuse. Des demi-vies d'élimination terminales de 83 à 223 min ont été signalées. Chez les jeunes patients, la clairance plasmatique moyenne est de 356 ml/min et diminue avec l'âge.

Seul 1% d'alfentanil inchangé est retrouvé dans les urines.

Après atteinte d'une valeur de *steady state*, la demi-vie d'élimination reste inchangée. Après l'arrêt de l'administration, le patient se réveille rapidement et est exempt d'effets morphinomimétiques différés.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les données chez les enfants sont limitées. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont incluses dans le tableau ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques de l'alfentanil chez des sujets pédiatriques			
	$t_{1/2\beta}$ (heure)	CL (ml/kg/min)	Vd _{ss} (l/kg)
Nouveau-nés prématurés (0-27 jours) Age gestationnel de 25-40 semaines; n= 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Nouveau-nés à terme (0-27 jours) Age gestationnel de 35-41 semaines; n= 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Bébés et jeunes enfants (28 jours-23 mois); n= 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Enfants (2-11 ans); n= 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescents (12-14 ans); n= 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

Note : Les données pour les nouveau-nés, les bébés et les enfants sont mentionnées sous la forme d'un intervalle de valeurs moyennes.

CL = clairance, Vd_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre, $t_{1/2\beta}$ = demi-vie dans la phase d'élimination

La liaison aux protéines plasmatiques est de 75% chez les nouveau-nés et augmente jusqu'à 85% chez les enfants.

Les informations pharmacocinétiques sur l'utilisation de l'alfentanil chez les enfants sont limitées. L'alfentanil est métabolisé par le CYP3A4. L'activité du CYP3A4 est faible chez les nouveaux-nés et augmente après la naissance pour atteindre 30 à 40% du niveau de l'adulte à l'âge de 1 mois.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 50 µg/kg, la demi-vie terminale chez des patients cirrhotiques a été significativement plus longue que chez les patients témoins. Le volume de distribution reste inchangé. La fraction libre d'alfentanil augmente jusqu'à 18,5% chez les patients atteints de cirrhose, contre 11,5% chez les patients témoins. Cette augmentation de la fraction libre, conjointement avec une diminution de la clairance de 3,06 ml/min/kg chez les patients témoins, à 1,60 ml/min/kg chez les patients atteints de cirrhose, mènera à des effets prolongés et plus marqués (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le volume de distribution et la clairance de la fraction libre ont été similaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients témoins sains. La fraction libre d'alfentanil augmente de 12,4 à 19% chez les patients atteints d'insuffisance rénale, contre 10,3 à 11% chez les patients témoins. Cela peut entraîner une augmentation des effets cliniques de l'alfentanil (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'alfentanil a été testé dans une série d'études de sécurité non cliniques concernant entre autres : toxicité lors de l'administration d'une dose intraveineuse unique (souris, rat, cobaye, chien); toxicité lors d'administrations intraveineuses répétées jusqu'à 1 mois chez le chien et le rat; études de reproduction avec des doses intraveineuses pour examiner la fertilité et les propriétés reproductrices générales chez le rat, la tératogénicité et l'embryotoxicité chez le rat et le lapin et la reproduction périnatale/postnatale chez le rat.

La mutagénicité a été évaluée tant dans des études *in vitro* que *in vivo*, incluant notamment : études sur les mutations géniques et/ou ponctuelles *in vitro* avec *Salmonella typhimurium* et tests du micronoyau *in vivo* chez le rat pour l'étude des anomalies chromosomiques et le test de dominance létale chez les souris mâles et femelles. Certaines études particulières destinées à évaluer l'administration intra-artérielle, la libération de l'histamine et l'hémolyse ont également été effectuées. Les résultats concernant la toxicité lors d'administrations uniques et répétées, la reproduction, la mutagénicité de même que les études particulières indiquent que l'alfentanil a été bien toléré et qu'il a présenté une large marge de sécurité en comparaison avec les valeurs de la DE₅₀ chez les animaux. Dans ces modèles animaux, les toxicités et la mortalité observées étaient généralement liées à des doses toxiques élevées, supérieures à la fenêtre thérapeutique clinique proposée (2,6 à 83 fois) ou découlaient de l'activité pharmacologique exagérée du médicament.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne peut pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 2 ml (1 mg d'alfentanil) ou de 10 ml (5 mg d'alfentanil) contenant une solution injectable.

L'administration parentérale peut se faire par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Emballages de 5 et 10 ampoules de 2 ml et emballage clinique de 30 (3 boîtes de 10) ampoules de 2 ml.

Emballages de 5 et 10 ampoules de 10 ml et emballage clinique de 50 (5 boîtes de 10) ampoules de 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Une prescription médicale est obligatoire et doit satisfaire aux modalités légales requises pour les stupéfiants.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Piramal Critical Care B.V.,
Rouboslaan 32, 2252TR,
Voorschoten,
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ampoules 2 ml:	BE121956
ampoules 10 ml:	BE121965

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

03/02/1983

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2025

Date d'approbation du texte : 09/2025