

AVIS DE LA COMMISSION

4 avril 2001

**ULTIVA 1 mg, lyophilisat pour solution injectable (IV)**  
**(Boîte de 5 flacons)**

**ULTIVA 2 mg, lyophilisat pour solution injectable (IV)**  
**(Boîte de 5 flacons)**

**ULTIVA 5 mg, lyophilisat pour solution injectable (IV)**  
**(Boîte de 5 flacons)**

**Laboratoire GLAXO-WELLCOME**

Chlorhydrate de rémifentanil

Stupéfiant : prescription limitée à 7 jours.  
Réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM :

ULTIVA 1mg : AMM du 6 décembre 1996 modifiée le 14 août 2000

ULTIVA 2mg : AMM du 6 décembre 1996 modifiée le 14 août 2000

ULTIVA 5mg : AMM du 6 décembre 1996 modifiée le 14 août 2000

Motif de la demande : Extensions d'indications :

- en anesthésie d'entretien chez l'enfant de 1 à 12 ans.
- en anesthésie d'induction et/ou d'entretien en chirurgie cardiaque.

|                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Principe actif :** chlorhydrate de rémifentanil

**Indications thérapeutiques :**

Le rémifentanil est indiqué comme agent analgésique pendant l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie générale.

**Propriétés pharmacocinétiques :**

Après administration aux doses recommandées, la demi-vie d'élimination effective varie de 3 à 10 minutes. Chez l'adulte jeune sain, la clairance moyenne du rémifentanil est de 40ml/min/kg. Le rémifentanil est métabolisé par des estérases non spécifiques du sang et des tissus. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 95% du métabolite principal du rémifentanil est éliminé dans les urines, en 7 à 10H environ.

**Posologie :**

1. Chez l'enfant (de 1 à 12 ans) :

L'utilisation du rémifentanil en association avec des agents anesthésiques pour l'induction n'a pas été étudiée. Les posologies ci-dessous sont recommandées pour l'entretien de l'anesthésie.

Entretien de l'anesthésie :

| AGENTS<br>ANESTHESIQUES<br>ASSOCIES (*)  | INJECTION IV (bolus)<br><br>(µg/kg) | PERFUSION CONTINUE<br>(µg/kg/min) |                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                          |                                     | Débit Initial                     | Intervalle<br>posologique |
| - HALOTHANE (dose<br>initiale 0,3 CAM)   | 1                                   | 0,25                              | 0,05 à 1,3                |
| - SEVOFLURANE (dose<br>initiale 0,3 CAM) | 1                                   | 0,25                              | 0,05 à 0,9                |
| - ISOFLURANE (dose<br>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 2/1.

Recommandation pour la prise en charge du patient durant la période post-opératoire immédiate : mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt du rémifentanil.

Compte tenu de la disparition très rapide de l'effet analgésique du rémifentanyl, l'activité résiduelle ne persiste pas plus de 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration. Lors d'interventions chirurgicales réputées douloureuses au réveil, des analgésiques doivent être administrés avant l'arrêt de la perfusion de rémifentanyl. Un délai suffisant doit être respecté pour que les analgésiques de longue durée d'action atteignent leur effet maximum.

Ces analgésiques doivent être choisis en fonction du type d'intervention chirurgicale et du niveau de surveillance post-opératoire. La dose et le moment de leur administration doivent être planifiés à l'avance et de façon adaptée à chaque patient.

## 2. Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque

### **POSOLOGIES DE REMIFENTANIL RECOMMANDEES PENDANT L'ANESTHESIE GENERALE POUR CHIRURGIE CARDIAQUE**

| INDICATION                                                                  | INJECTION IV<br>(bolus)<br><br>(µg/kg) | PERFUSION<br>CONTINUE<br>(µg/kg/min) |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                                                                             |                                        | Débit<br>initial                     | Intervalle<br>Posologique |
| Intubation                                                                  | Non recommandée                        | 1                                    | -                         |
| Entretien de l'anesthésie                                                   |                                        |                                      |                           |
| - Isoflurane (dose initiale : 0,4 CAM)                                      | 0,5 à 1                                | 1                                    | 0,003 à 4                 |
| - Propofol (dose initiale : 50µg/kg/min)                                    | 0,5 à 1                                | 1                                    | 0,003 à 4,3               |
| Continuation de l'utilisation en analgésie post-opératoire avant extubation | <u>Non recommandée</u>                 | 1                                    | 0 à 1                     |

## **II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**

### **Classement dans la classification ATC**

N : Système nerveux  
 01 : Anesthésiques  
 A : Anesthésiques généraux  
 H : Anesthésiques opioïdes  
 06 : Rémifentanyl

## **Classement dans la nomenclature ACP**

N : Système nerveux  
C3 : Anesthésie générale  
P2 : Anesthésiques

## **Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

Ce sont les analgésiques agonistes morphiniques purs :

FENTANYL JANSSEN  
FENTANYL CITRATE Dakota Pharma  
FENTANYL PANPHARMA  
FENTANYL CITRATE QUALIMED  
RAPIFEN  
SUFENTA

Médicaments à même visée thérapeutique : les anesthésiques généraux.

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>III. RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS<br/>DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Avis de la Commission de Transparence du 19/02/1997

ULTIVA présente une amélioration du Service médical rendu modeste (de niveau III) essentiellement en terme de tolérance, par rapport à l'alfentanil, au fentanyl et au sufentanil.

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE</b> |
|-------------------------------------------------------------|

### **Analyse des essais cliniques :**

Chez l'enfant de plus de 1an, les études pharmacocinétiques concluent à des paramètres évoluant de façon comparable à ceux de l'adulte jeune. Seule l'utilisation du rémifentanil pour l'entretien de l'anesthésie est validée.

En pédiatrie comme en chirurgie cardiaque, les essais comparatifs réalisés versus les autres anesthésiques morphiniques ne montrent pas de différence en termes d'efficacité ou de tolérance.

Les avantages sont liés aux caractéristiques pharmacocinétiques du produit : variation rapide de la profondeur de l'anesthésie, retour rapide et prévisible de la ventilation spontanée.

Ces mêmes caractéristiques peuvent être à l'origine d'une insuffisance d'analgésie en cours d'anesthésie (des injections supplémentaires en bolus peuvent être faites si nécessaire) ou au réveil (douleur post-opératoire) ainsi que d'une hypertension post-opératoire. Les autres effets indésirables sont ceux des morphiniques notamment hypotension, rigidité musculaire, vomissements et dépression respiratoire.

Les techniques « d'Anesthésie Intraveineuse à objectif de Concentration » offrent tout leur intérêt avec des molécules présentant des caractéristiques pharmacocinétiques comme celles du rémifentanyl mais aucune donnée intégrant ces techniques n'est présentée.

### **Service médical rendu**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

### **Amélioration du service médical rendu**

Les extensions d'indications thérapeutiques d'ULTIVA ne modifient pas le précédent niveau d'ASMR attribué à la spécialité (niveau III).

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.