

AVIS DE LA COMMISSION

2 octobre 2002

ULTIVA 1mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
ULTIVA 2 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
ULTIVA 5 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Boîte de 5 flacons

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Chlorhydrate de remifentanyl

Stupéfiant (règle des 7 jours)
Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 6 décembre 1996

Rectificatifs :

- 14 août 2000 : extension d'indication à l'enfant de 1 à 12 ans (entretien de l'anesthésie générale) et en anesthésie pour chirurgie cardiaque
- 7 juin 2002 : extension d'indication dans l'analgésie des patients ventilés en unités de soins intensifs (adultes).

Motif de la demande : extension d'indication dans **l'analgésie des patients ventilés en Unité de Soins Intensifs**

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de rémifentanil

1.2. Indications

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

Le rémifentanil est indiqué pour l'analgésie des patients ventilés en Unité de Soins Intensifs.

1.3. Posologie

- **Anesthésie générale et Anesthésie générale pour chirurgie cardiaque :**
cf RCP
- **Utilisation en Unité de Soins Intensifs :**

ULTIVA peut être utilisé pour l'analgésie des patients ventilés en Unité de Soins Intensifs. Si nécessaire, des agents sédatifs seront associés.

L'utilisation du rémifentanil n'est pas recommandée pour des durées de traitement supérieures à 3 jours.

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

POSOLOGIES DE RÉMIFENTANIL RECOMMANDÉES POUR L'UTILISATION 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 de rémifentanyl en bolus n'est pas recommandée pour les patients en Unité de Soins Intensifs.

L'utilisation de rémifentanyl réduit les posologies des agents sédatifs associés. Si nécessaire, les doses initiales usuelles d'agents sédatifs sont données ci-dessous.

Dose initiale recommandée d'agents sédatifs (si besoin) :

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmacothérapeutique

Ce sont les analgésiques agonistes morphiniques purs indiqués dans le cadre de l'analgésie en unité de soins intensifs :

- *fentanyl*

FENTANYL JANSSEN 0,1 mg/ 2ml et 0,5 mg/10 ml
FENTANYL CITRATE DAKOTA PHARM 0,1 mg/ 2ml et 0,5 mg/10 ml
FENTANYL MERCK 500 µg/10 ml et 100 µg/2 ml
FENTANYL PANPHARMA 0,1 mg/ 2ml et 0,5 mg/10 ml
FENTANYL CITRATE QUALIMED
FENTANYL RENAUDIN 0.05 mg/ml

- *sufentanyl*

SUFENTA 50 µg/10 ml, 10 µg/2 ml, 50 µg/1 ml, 250 µg/5 ml

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments analgésiques utilisés chez les patients ventilés en Unité de Soins Intensifs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études randomisées double aveugle groupes parallèles comparant sur une période allant jusqu'à 72 heures :

Etude 1 : rémifentanyl + propofol versus fentanyl + propofol (196 patients)

Etude 2 : rémifentanyl + midazolam versus morphine + midazolam (189 patients)

Efficacité

- critère principal de jugement : variabilité individuelle du pourcentage moyen de temps nécessaire pour obtenir une sédation optimale définie par un score de 4 sur l'échelle SAS (Sedation Agitation Scale)

Dans les deux études il n'est pas mis en évidence de différence significative sur ce critère ni sur le délai médian d'extubation (critère secondaire).

Tolérance :

Dans les 2 études, la proportion de patients ayant une douleur après l'arrêt du traitement a été plus importante dans le groupe rémifentanyl par rapport aux groupes morphine (18% versus 4,5%) ou fentanyl (10,2% versus 3,6%).

Dans l'étude versus morphine, des différences significatives ont été observées au niveau hémodynamique :

- le pourcentage de patients ayant une hypertension artérielle après l'arrêt du traitement (MAP > 100 mmHg) a été significativement supérieure dans le groupe traité par rémifentanyl par rapport au groupe traités par morphine (52% versus 35%, $p=0,018$).
- Le pourcentage de patients ayant une hypotension (MAP < 50 mmHg) durant le traitement a été plus important pour les patients traités par rémifentanyl (11%) par rapport aux patients traités par morphine (2%)

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'analgésie en Unité de soins intensifs, ULTIVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Mise en place d'un relais analgésique avant l'arrêt du rémifentanyl :

Quelle que soit la durée de la perfusion et 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. Après l'administration de rémifentanyl, la possibilité d'un phénomène de tolérance et d'hyperalgie doit être envisagée. Par conséquent, avant l'arrêt de la perfusion de rémifentanyl, un relais analgésique et sédatif doit être mis en place, pour prévenir l'hyperalgie et les modifications hémodynamiques associées. Ce relais doit être mis en place suffisamment tôt pour permettre à ces agents d'être efficaces. Parmi les différentes possibilités d'analgésie, il peut être envisagé l'administration d'agents analgésiques de longue durée d'action par voie orale, intraveineuse ou loco-régionale. 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 est recommandé avant l'arrêt du rémifentanyl.

Un phénomène de tolérance peut éventuellement se produire lors de l'administration prolongée d'agents morphiniques.

Durée du traitement :

L'utilisation du rémifentanyl n'est pas recommandée pour des durées de traitement supérieures à 3 jours.

4.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription dans l'extension d'indication sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.