

Rapifen

NOM DU MÉDICAMENT
Marque déposée
RAPIFEN
Dénomination commune

Chlorhydrate d'alfentanil

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RAPIFEN est une solution aqueuse stérile, exempte d'agents conservateurs, isotonique, contenant du chlorhydrate d'alfentanil équivalent à 0,5 mg d'alfentanil par ml. Les autres ingrédients sont le chlorure de sodium et l'eau pour injection. RAPIFEN (alfentanil) est fourni en ampoules de 2 ml et de 10 ml.

FORME PHARMACEUTIQUE

RAPIFEN est un puissant analgésique narcotique d'action très brève pour administration intraveineuse (I.V.).

DONNÉES CLINIQUES
Indications thérapeutiques

RAPIFEN est indiqué pour l'utilisation:

- comme agent induceur de l'anesthésie;
- comme analgésique narcotique, aussi bien dans l'anesthésie générale que comme adjoint de l'anesthésie régionale, et tant pour les interventions chirurgicales de courte durée (injections bolus) que de longue durée (bolus avec suppléments progressifs ou par perfusion).

Grâce à son activité rapide et de courte durée, RAPIFEN est particulièrement indiqué comme analgésique narcotique dans les procédures courtes et en chirurgie ambulatoire, mais aussi comme supplément analgésique pour des interventions de durée moyenne ou longue, car les épisodes de stimuli très douloureux peuvent ainsi être aisément surmontés par de petits suppléments de RAPIFEN ou par l'adaptation de sa vitesse de perfusion.

Posologie et mode d'administration

La posologie de RAPIFEN doit être déterminée individuellement en fonction de l'âge, du poids corporel, de la condition physique, de la présence d'une pathologie sous-jacente, de l'utilisation d'autres médicaments et du type de chirurgie et d'anesthésie envisagé. La dose initiale de RAPIFEN doit être réduite chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Chez les enfants, elle doit être augmentée. On tiendra compte de l'effet de la dose initiale pour déterminer les doses supplémentaires.

Afin d'éviter la bradycardie, il est recommandé d'administrer une faible dose intraveineuse d'un agent anticholinergique juste avant l'induction. Le dropéridol peut être administré pour prévenir les nausées et les vomissements.

1. Utilisation comme agent d'induction

Un bolus intraveineux de $\geq 120 \mu\text{g/kg}$ ($17 \text{ ml}/70 \text{ kg}$) de RAPIFEN induira l'hypnose et l'analgésie tout en maintenant une bonne stabilité cardiovasculaire chez le patient dont les muscles sont convenablement relaxés.

2. Pour les interventions de courte durée et chez les patients ambulatoires

Des doses faibles de RAPIFEN sont surtout utilisées pour les interventions chirurgicales mineures, de courte durée mais douloureuses, ainsi que chez les patients ambulatoires, à condition qu'un bon équipement de monitoring soit disponible.

Un bolus intraveineux de $7 \text{ à } 15 \mu\text{g/kg}$ ($1 \text{ à } 2 \text{ ml}/70 \text{ kg}$) suffit pour les interventions qui durent moins de 10 minutes. Si l'intervention dure plus de 10 minutes, des suppléments de $7 \text{ à } 15 \mu\text{g/kg}$ ($1 \text{ à } 2 \text{ ml}/70 \text{ kg}$) doivent être administrés toutes les 10 à 15 minutes ou selon les besoins.

Dans la plupart des cas, la respiration spontanée peut être maintenue avec une dose de $7 \mu\text{g/kg}$ ($1 \text{ ml}/70 \text{ kg}$) ou moins, injectée lentement ; les suppléments proposés pour cette technique sont de $3,5 \mu\text{g/kg}$ ($0,5 \text{ ml}/70 \text{ kg}$).

Il est préférable de ne pas administrer du dropéridol ou des benzodiazépines aux patients ambulatoires, ces produits pouvant prolonger la période de réveil. Chez les patients ambulatoires, une technique préférable consiste à administrer successivement un agent anticholinergique, un hypnotique d'induction à courte durée d'action, RAPIFEN et N_2O_2 .

Les nausées postopératoires éventuelles durent relativement peu de temps et sont faciles à maîtriser par les mesures classiques.

3. Pour les interventions de durée moyenne

La dose du bolus intraveineux initial doit être adaptée comme suit à la durée présumée de l'intervention chirurgicale:

Durée de l'intervention (min.)	RAPIFEN I.V. dose en bolus	
	$\mu\text{g/kg}$	$\text{ml}/70 \text{ kg}$
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
≥ 60	80-150	12-20

Lorsque l'opération est plus longue ou plus agressive, l'analgésie peut être maintenue:

- soit par des suppléments de $15 \mu\text{g/kg}$ ($2 \text{ ml}/70 \text{ kg}$) de RAPIFEN selon les besoins (afin d'éviter une dépression respiratoire postopératoire, il ne faut pas administrer de RAPIFEN durant les 10 dernières minutes de l'intervention).
- soit par une perfusion de RAPIFEN à la vitesse de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($0,14 \text{ ml}/70 \text{ kg}/\text{min}$) jusqu'à 5 à 10 minutes avant la fin de l'intervention.

Des épisodes de stimuli très douloureux peuvent être aisément surmontés par l'administration de petits suppléments ou par l'augmentation temporaire de la vitesse de perfusion. Lorsque RAPIFEN est utilisé sans N_2O_2 ou autre anesthésique par inhalation, une plus forte dose d'entretien de RAPIFEN est nécessaire.

4. Pour les interventions de longue durée

RAPIFEN peut être utilisé comme composant analgésique de l'anesthésie au cours d'interventions chirurgicales de longue durée, surtout lorsqu'un débutage rapide est indiqué. On obtient une analgésie optimale et un bon équilibre neuro-végétatif en administrant une dose intraveineuse initiale adaptée individuellement, et en ajustant la vitesse de perfusion en fonction de l'intensité des stimuli chirurgicaux et des réactions du patient.

Contre-indications

Intolérance connue au médicament ou à d'autres morphinomimétiques.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Comme pour tous les opioïdes puissants :

La dépression respiratoire dépend de la dose et peut être neutralisée par des antagonistes narcotiques spécifiques (naloxone), mais des doses additionnelles de ces antagonistes peuvent s'avérer nécessaires, car il est possible que la dépression respiratoire se prolonge au-delà de la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Une analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée et d'une perte de conscience, pouvant persister ou réapparaître dans la phase postopératoire. Par conséquent, les patients doivent rester sous surveillance adéquate. Un équipement de réanimation et des antagonistes des opioïdes doivent être disponibles. Une hyperventilation en cours d'anesthésie peut altérer les réactions du patient au CO_2 , affectant ainsi la respiration en phase postopératoire.

Une induction de rigidité musculaire, pouvant également concerner les muscles thoraciques, est susceptible de se produire mais peut être évitée par les mesures suivantes: injection I.V. lente (habituellement suffisante pour des doses peu élevées), prémédication par des benzodiazépines et utilisation de relaxants musculaires.

Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent apparaître.

Une bradycardie et éventuellement un arrêt cardiaque peuvent se produire si le patient a reçu une quantité insuffisante d'agents anticholinergiques, ou lorsque RAPIFEN est associé à des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'atropine.

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, surtout chez des patients hypovolémiques. Des mesures appropriées pour maintenir une tension artérielle stable doivent être prises. L'utilisation de rapides injections en bolus d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise; chez de tels patients, la diminution passagère de la tension artérielle moyenne a été occasionnellement associée à une réduction de courte durée de la pression d'irrigation cérébrale.

Les patients traités chroniquement par des opioïdes ou ayant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.

Il est recommandé de réduire la posologie chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis. Les opioïdes doivent faire l'objet d'un ajustement prudent de la dose chez les patients atteints d'une des affections suivantes: hypothyroïdie non maîtrisée, maladie pulmonaire, réserve respiratoire diminuée, alcoolisme, fonction hépatique ou rénale altérée. Ces patients exigent également un monitoring postopératoire prolongé.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
Médicaments modifiant l'effet de l'alfentanil

Des médicaments tels que barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques, gaz halogénés et autres dépresseurs non sélectifs du SNC (p.ex. l'alcool) peuvent potentier la dépression respiratoire due aux analgésiques narcotiques.

Lorsque des patients ont reçu de tels médicaments, la dose de RAPIFEN requise sera inférieure à la normale. De même, après l'administration de RAPIFEN, la dose d'autres dépresseurs du SNC doit être réduite.

L'alfentanil est métabolisé principalement par l'enzyme cytochrome humain P450 3A4. Des données *in vitro* indiquent que des inhibiteurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (p.ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) peuvent inhibiter le métabolisme de l'alfentanil. Les données disponibles de pharmacocinétique humaine indiquent que le métabolisme de l'alfentanil peut être inhibé par le flunaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, le diltiazem et la cimétidine (inhibiteurs connus de l'enzyme cytochrome P450 3A4). Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. Les patients qui prennent ces médicaments simultanément doivent faire l'objet d'un contrôle et de soins spéciaux ; en particulier, il peut être nécessaire de réduire la dose de RAPIFEN.

Il est généralement recommandé d'arrêter la prise d'inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant toute procédure chirurgicale ou anesthésique.

Effet de l'alfentanil sur le métabolisme d'autres médicaments

En association avec RAPIFEN, les concentrations sanguines du propofol sont 17% supérieures aux concentrations observées en l'absence de RAPIFEN. L'utilisation concomitante de l'alfentanil et du propofol peut exiger une dose plus faible de RAPIFEN.

Grossesse et lactation
Utilisation pendant la grossesse

Bien qu'aucun effet tératogène ou embryotoxique ait été observé chez l'animal de laboratoire, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer les effets nocifs éventuels chez l'être humain. (Voir la rubrique "Données précliniques et sécurité"). Par conséquent, il convient de mettre en balance les risques possibles et les avantages potentiels avant d'administrer ce médicament à la femme enceinte.

L'administration (I.V.) donnée que RAPIFEN traverse le placenta et que le centre respiratoire du fœtus est particulièrement sensible aux opioïdes. Si RAPIFEN est administré malgré tout, un antidote destiné à l'enfant doit toujours être à portée de la main.

Utilisation pendant l'allaitement

RAPIFEN peut aboutir dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé durant les 24 heures qui suivent l'administration de RAPIFEN.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et de manipuler des machines

La reprise de la conduite automobile et de la manipulation de machines ne peut avoir lieu qu'au terme d'un délai suffisant après l'administration de RAPIFEN.

Les réactions individuelles sont variées. Le patient devrait, en moyenne, attendre 3 à 6 heures après avoir reçu des doses de 1 à 3 ml, et 12 à 24 heures après des doses plus élevées et après une perfusion.

Effets indésirables
Données d'essai clinique

L'innocuité de RAPIFEN a été évaluée chez 1157 sujets ayant participé à 18 essais cliniques. RAPIFEN a été administré en tant qu'agent d'induction de l'anesthésie ou en tant qu'adjvant analgésique/anesthésique dans l'anesthésie régionale et générale. Ces interventions chirurgicales de courte, de durée moyenne et de longue durée. Ces sujets ont reçu au moins une dose de RAPIFEN et ont générée des données relatives à l'innocuité. Le Tableau 1 donne un aperçu des réactions médicamenteuses indésirables signalées dans ces études par $\geq 1\%$ des sujets traités par RAPIFEN.

Tableau 1. Réactions médicamenteuses indésirables signalées par $\geq 1\%$ des sujets traités par RAPIFEN dans le cadre de 18 essais cliniques

Système/ Classe organique	Réaction indésirable	RAPIFEN (n=1157)	%
---------------------------	----------------------	------------------	---

Les Tableaux 2 et 3 donnent une liste des réactions médicamenteuses indésirables signalées par < 1% des sujets traités par RAPIFEN dans les 18 essais cliniques portant sur RAPIFEN.

Tableau 2 Réactions médicamenteuses indésirables signalées par < 1% des sujets traités par RAPIFEN dans le cadre de 18 essais cliniques portant sur RAPIFEN	
Système/ Classe organique	
Réaction indésirable	
Affections psychiatriques	
Agitation	
Pleurs	
Affections du système nerveux	
Maux de tête	
Somnolence	
Absence de réaction aux stimulis	
Affections cardiaques	
Arrythmies	
Ralentissement de la fréquence cardiaque	
Affections vasculaires	
Douleurs veineuses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Bronchospasme	
Hoquet	
Hypercapnie	
Laryngospasme	
Epistaxis	
Dépression respiratoire	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Dermatite allergique	
Hyperhidrose	
Prurit	
Problèmes généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Confusion postopératoire	
Agitation postopératoire	
Complication respiratoire de l'anesthésie	
Complication neurologique de l'anesthésie	
Complication liée à la procédure	
Complication liée à l'intubation endotrachéale	

Données recueillies après la commercialisation

Le tableau 3 montre les réactions médicamenteuses indésirables identifiées pour la première fois au cours de l'expérience acquise après la commercialisation avec RAPIFEN. Dans le tableau, les fréquences données correspondent à la convention suivante :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/10$ et $< 1/100$

Peu fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/1000$

Rare $\geq 1/1000$ et $< 1/10000$

Très rare $< 1/10000$, y compris les rapports isolés

Dans le Tableau 3, les réactions médicamenteuses indésirables sont présentées par catégorie de fréquence sur la base des taux de rapports spontanés.

Tableau 3 Réactions médicamenteuses indésirables identifiées lors de l'expérience acquise avec RAPIFEN après la commercialisation, et classées par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapports spontanés

Tableau 3 Réactions médicamenteuses indésirables identifiées lors de l'expérience acquise avec RAPIFEN après la commercialisation, et classées par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapports spontanés	
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et urticaire)	
Affections psychiatriques	
Désorientation	
Affections du système nerveux	
Perte de conscience ^a , convulsion, myoclonie	
Affections oculaires	
Myosis	
Affections cardiaques	
Arrêt cardiaque	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Arrêt respiratoire, dépression respiratoire ^b , toux	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Érythème, rash	
Problèmes généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	

^a Période postopératoire.

^b Y compris avec issue fatale.

Surdosage
Signes et symptômes

Les manifestations d'un surdosage par RAPIFEN sont une extension de l'activité pharmacologique du médicament. Selon la sensibilité individuelle du patient, le tableau clinique sera principalement déterminé par le degré de dépression respiratoire allant de la bradypnée à l'apnée.

Traitement

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, on administrera de l'oxygène et la respiration sera assistée ou surveill