

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

^NCITRATE DE SUFENTANIL INJECTION USP

Injection de citrate de sufentanil

50 mcg/mL

USP

Analgésique opioïde
Adjoint à l'anesthésie

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de révision : 17 août 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 215292

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE- INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	28
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	37
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....	40

^NCITRATE DE SUFENTANIL INJECTION USP

Injection de citrate de sufentanil

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse ou injection épidurale	Injection/ 50 mcg/mL	Citrate de sufentanil équivalent à 50 mcg de sufentanil base, chlorure de sodium, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium, eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Citrate de sufentanil injection USP (sufentanil) est indiqué pour administration intraveineuse :

- Comme agent anesthésique principal pour l'induction et le maintien de l'anesthésie en association avec de l'oxygène pur chez les patients subissant des interventions chirurgicales majeures, telles que des interventions cardiovasculaires ou neurochirurgicales en position assise, chez qui un déséquilibre de l'oxygène au niveau du myocarde ou du cerveau serait particulièrement néfaste ou pour qui on envisage une ventilation postopératoire de longue durée.
- Comme adjuvant analgésique à des doses s'élevant jusqu'à 8 mcg/kg dans le maintien de l'anesthésie générale équilibrée chez les patients subissant des interventions chirurgicales majeures.

Citrate de sufentanil injection USP est indiqué pour administration épidurale :

- Pour le soulagement postopératoire de la douleur suivant les interventions de chirurgie générale, les interventions thoraciques ou orthopédiques, et les césariennes.
- Comme adjuvant analgésique à la bupivacaïne épidurale pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale.

Gériatrie (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité du sufentanil chez les enfants, particulièrement chez les enfants de

moins de 2 ans, sont peu documentées dans la littérature. Pour l'emploi chez de jeunes enfants de moins de 12 ans en cours de chirurgie cardiaque, voir les instructions dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi intraveineux, Usage pédiatrique.

CONTRE- INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la matière active Citrate de sufentanil injection USP, aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients présentant un abdomen aigu présumé (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou d'un trouble convulsif.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- L'emploi intraveineux durant le travail ou avant le clampage du cordon ombilical au cours d'une césarienne est déconseillé à cause du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né, contrairement à l'emploi épidural, où l'on peut administrer jusqu'à 30 mcg de sufentanil sans influencer l'état de la mère ni celui de l'enfant.
- Comme les autres opioïdes administrés par voie épidurale, le sufentanil ne devrait pas être administré aux patients présentant les problèmes suivants :
 - hémorragie grave ou état de choc;
 - septicémie;
 - infection locale au point de ponction envisagé;
 - troubles de la morphologie sanguine et/ou traitement anticoagulant, ou autre traitement médicamenteux ou problème médical concomitant pouvant contre-indiquer l'administration épidurale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus d'opioïdes et de mauvaise utilisation, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, Citrate de sufentanil injection USP (sufentanil) ne doivent être administrés qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérés ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

Citrate de sufentanil injection USP) pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques de chaque patient doivent être évalués avant que Citrate de sufentanil injection USP) soit prescrit, et l'apparition de ces comportements et de cet état doit être surveillé à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Citrate de sufentanil injection USP) doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut apparaître avec l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP. Les bébés exposés in utero ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patientes devraient être surveillées afin de détecter des signes de dépression respiratoire, en particulier au début de l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP ou après une augmentation de la dose. En outre, instruire les patients sur les risques associés à la prise d'opioïdes, y compris le surdosage mortel.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle d'une quantité aussi petite qu'une dose de Citrate de sufentanil injection USP, en particulier par les enfants, peut provoquer une surdose fatale de sufentanil (des instructions concernant l'élimination appropriée figurent dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés

Une utilisation prolongée de Citrate de sufentanil injection USP par la mère au cours de la grossesse peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de Citrate de sufentanil injection USP doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du CNS

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **Il faut réserver l'utilisation concomitante de Citrate de sufentanil injection USP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.**
- **Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.**
- **Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.**

Généralités

Les patients sont avisés de ne pas donner Citrate de sufentanil injection USP (sufentanil) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves répercussions médicales, y compris la mort. Citrate de sufentanil injection USP doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Citrate de sufentanil injection USP doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

On devrait s'assurer d'avoir à sa disposition l'équipement complet de réanimation et un antagoniste des opioïdes chaque fois qu'on administrera du sufentanil.

Les signes vitaux devraient faire l'objet d'une surveillance systématique.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent Citrate de sufentanil injection USP, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose de sufentanil peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de sufentanil ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, Citrate de sufentanil injection USP est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations provoquant une surdose et la mort. Par conséquent, Citrate de sufentanil injection USP doit être prescrit et manipulé avec soin.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi systématiquement surveiller les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que Citrate de sufentanil injection USP doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

Cancérogénicité et mutagénicité

Consulter la section TOXICOLOGIE

Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires des opioïdes peuvent entraîner des interactions avec d'autres médicaments souvent utilisés durant l'anesthésie. L'agent bloqueur neuromusculaire utilisé devrait être compatible avec l'état cardiovasculaire du patient.

Des doses élevées de pancuronium pourraient produire une augmentation de la fréquence cardiaque pendant l'anesthésie avec le sufentanil et l'oxygène. Le sufentanil peut parfois entraîner une bradycardie et éventuellement une asystolie si le patient a reçu une quantité insuffisante d'anticholinergique, ou si le sufentanil est utilisé en association avec des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être maîtrisée avec de l'atropine.

L'administration de sufentanil peut se solder par une grave hypotension chez les patients incapables de maintenir une pression sanguine suffisante en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il faut surveiller chez ces patients l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou d'une augmentation graduelle de la dose de Citrate de sufentanil injection USP.

L'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

On doit éviter d'injecter rapidement les analgésiques opioïdes par voie intraveineuse, car cette manœuvre augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dépendance/Tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de Citrate de sufentanil injection USP est associée à un risque de tolérance et de dépendance physique et psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et de ce fait, se distinguent de l'abus et de la

toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne sont pas en soi des signes de toxicomanie ni d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement cesser de prendre le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine des doses ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'analgésiques opioïdes, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <Ajustement ou réduction de la dose >).

Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à un médicament ou à l'alcool

Citrate de sufentanil injection USP est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisée. Il convient de l'administrer à des personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool, en dépendance active ou en rémission, pour un soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter des risques plus élevés de développer une dépendance à Citrate de sufentanil injection USP; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Endocrinien et métabolisme

Hypothyroïdie et alcoolisme : Une augmentation graduelle et méticuleuse de la posologie serait peut-être nécessaire, par exemple chez les patients qui ont une hypothyroïdie non contrôlée ou qui sont alcooliques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) dans des cas spéciaux, il faudra alors prolonger la période de surveillance postopératoire.

Effets gastro-intestinaux

Il a été démontré que Citrate de sufentanil injection USP et d'autres opioïdes semblables à la morphine diminuent la motilité intestinale. Citrate de sufentanil injection USP peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant d'affections abdominales aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS).

Spasme du muscle lisse : Les analgésiques opioïdes stimulent les contractions toniques des muscles lisses du système gastro-intestinal. Les conditions suivantes sont associées à l'emploi des analgésiques opioïdes : constipation, retard des vidanges gastriques, iléus postopératoire et accroissement de la pression intrabilliaire.

Nausée et vomissement : Les analgésiques opioïdes activent les zones de déclic des chémorécepteurs. Cet effet est amplifié par le mouvement de la tête. Des nausées et des vomissements peuvent alors survenir chez certains patients.

Syndrome de sevrage aux opioïdes néonatal (SSON)

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes

chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

L'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP n'est pas recommandée pour les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. Si Citrate de sufentanil injection USP a été utilisé pendant la grossesse, une attention particulière doit être portée au SSON.

Effets neurologiques

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) : Le sufentanil doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiants généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques ayant un effet sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, un coma ou la mort pourraient en résulter. Lorsque ce traitement d'association est envisagé, on doit considérablement réduire la dose de l'un ou des deux agents et surveiller étroitement les patients.

Des études d'observations ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

ait été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'abus et l'usage détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Citrate de sufentanil injection USP ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du sufentanil, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide cébrospinal peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. Par ailleurs, le sufentanil peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le sufentanil doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir CONTRE-INDICATIONS).

Constriction de la pupille : Les opioïdes analgésiques entraînent une constriction de la pupille. Il y a peu de tolérance à cet effet central. Cet effet est présent lors d'usage répété et même à des doses élevées.

Considérations périopératoires

Citrate de sufentanil injection USP n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à atténuer la douleur, Citrate de sufentanil injection USP ne doit pas être administré aux patients au moins 24 heures avant l'intervention et au cours de la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer de l'analgésie parentérale à une analgésie orale, s'il y a lieu. Ainsi, si le traitement par Citrate de sufentanil injection USP doit se poursuivre après la période postopératoire, une nouvelle posologie doit être utilisée en fonction des nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte si cela est nécessaire d'un point de vue clinique.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être effectuée par un fournisseur de soins de santé ayant reçu une formation et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que le sufentanil et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie

intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

Conduite automobile et utilisation de machine : Il faudrait avertir les patients d'attendre suffisamment de temps avant de conduire une automobile ou d'utiliser de la machinerie lourde.

Dysfonctionnement psychomoteur

Citrate de sufentanil injection USP peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être mis au courant des effets combinés de l'administration du sufentanil avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif ou un hypnotique, et l'alcool.

Rigidité musculaire squelettique : L'administration intraveineuse ou l'injection intravasculaire par inadvertance pendant l'administration épidurale de citrate de sufentanil pourrait entraîner la rigidité des muscles squelettiques, particulièrement ceux du tronc. L'incidence de rigidité musculaire associée au citrate de sufentanil administré par voie IV peut être réduite par :

- L'administration d'une dose de bloqueur neuromusculaire non dépolarisant pouvant aller jusqu'au quart de la dose paralysante, juste avant l'administration du sufentanil à des doses s'élevant jusqu'à 8 mcg/kg.
- Une augmentation graduelle, en injections fractionnées, d'une dose paralysante d'un bloqueur neuromusculaire après la disparition du réflexe ciliaire pendant l'induction avec du thiopental, lors d'interventions majeures où l'on a administré du sufentanil à des doses s'élevant jusqu'à 8 mcg/kg.
- L'administration simultanée d'une dose paralysante d'un agent bloqueur neuromusculaire et de sufentanil quand ce dernier est administré à des doses anesthésiques (supérieures à 8 mcg/kg).

On devrait s'assurer que les agents bloqueurs neuromusculaires utilisés sont compatibles avec l'état cardiovasculaire du patient. On devrait s'assurer d'avoir à sa disposition des installations adéquates pour la surveillance et la ventilation postopératoires des patients qui reçoivent des doses anesthésiques de sufentanil; ces installations doivent être parfaitement équipées pour pouvoir faire face à la dépression respiratoire, quelle qu'en soit la gravité. Les doses supérieures à 1 mcg/kg de sufentanil par heure de chirurgie produisent fréquemment une dépression respiratoire. Au cours d'une étude clinique portant sur 616 patients, 69 des 86 patients (soit 80 %) ayant dû recevoir de la naloxone durant la période postopératoire immédiate avaient reçu une dose de sufentanil supérieure à 1 mcg/kg par heure.

Des mouvements myocloniques non épileptiques peuvent survenir.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : L'utilisation d'opioïdes entraîne une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle, même lorsque ceux-ci sont pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et traitée, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. Le traitement

de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le sufentanil doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont le volume de réserve est considérablement réduit, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

La dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP, mais le risque est le plus élevé au moment de l'amorce du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement avec Citrate de sufentanil injection USP et à la suite d'une augmentation de la dose.

La dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus fréquente chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, car leur pharmacocinétique ou leur clairance peut être modifiée par rapport à celle de patients plus jeunes et en bonne santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il faut administrer la bonne posologie de Citrate de sufentanil injection USP et réaliser une titration. Le fait de surestimer la dose de Citrate de sufentanil injection USP lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'amorce du traitement et lors de la titration par Citrate de sufentanil injection USP. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de Citrate de sufentanil injection USP peuvent inhiber la commande ventilatoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Au cours de l'anesthésie, on peut remédier à une insuffisance respiratoire avec la ventilation assistée ou contrôlée. Comme avec tous les opioïdes puissants, une analgésie profonde est accompagnée d'une dépression respiratoire et d'une baisse de la sensibilité à la stimulation au CO₂, qui pourraient persister ou réapparaître dans la période postopératoire. On devrait donc procéder à une surveillance postopératoire appropriée pour assurer que la respiration spontanée est établie et maintenue avant d'autoriser le départ du patient de la salle de réveil.

La dépression respiratoire causée par les analgésiques opioïdes peut être inversée par des antagonistes des opioïdes comme la naloxone. La dépression respiratoire entraînée par le citrate

de sufentanil pourrait durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes et on devrait donc surveiller le patient en conséquence.

On devrait surveiller les patients de près pendant au moins 2 heures après chaque injection épidurale de citrate de sufentanil, étant donné que la dépression respiratoire pourrait survenir.

On devrait s'assurer d'avoir à sa disposition des installations adéquates pour la surveillance et la ventilation postopératoires des patients qui reçoivent des doses anesthésiques de sufentanil; ces installations doivent être parfaitement équipées pour pouvoir faire face à la dépression respiratoire, quelle qu'en soit la gravité. Les doses supérieures à 1 mcg/kg de sufentanil par heure de chirurgie produisent fréquemment une dépression respiratoire. Au cours d'une étude clinique portant sur 616 patients, 69 des 86 patients (soit 80 %) ayant dû recevoir de la naloxone durant la période postopératoire immédiate avaient reçu une dose de sufentanil supérieure à 1 mcg/kg par heure.

Fonction urinaire

Rétention urinaire : Les analgésiques opioïdes peuvent également causer des contractions toniques des muscles lisses urinaires, entraînant ainsi une rétention urinaire. Ce phénomène se produit généralement après une analgésie épidurale.

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : Le sufentanil doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients présentant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, un hypothyroïdisme, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou une sténose de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été réalisée chez les humains. Citrate de sufentanil injection USP traverse la barrière placentaire et il n'est pas recommandé pour les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage aux opioïdes néonatal, contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez les adultes, peut être mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes néonatal, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation)

Des études ont été réalisées auprès de rates et de lapines avec des posologies de sufentanil égales à 2,5 fois la posologie maximale utilisée chez l'humain et administrées pendant une période allant de 10 jours à plus de 30 jours. Elles ont indiqué que le sufentanil a un effet embryocide chez ces animaux. Ce phénomène était probablement dû à un effet toxique chez la mère (baisse de l'apport alimentaire et augmentation de la mortalité) après l'administration prolongée de l'agent. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé après l'administration du sufentanil à des rates ou à des lapines.

Travail, accouchement, femmes enceintes ou qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si Citrate de sufentanil injection USP est utilisé chez cette population.

Bien que l'emploi du sufentanil par voie épidurale soit indiqué pour le travail et l'accouchement (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), on devrait faire preuve de prudence en présence de détresse fœtale. L'administration intraveineuse du sufentanil durant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : On ignore si l'agent est excrété ou non dans le lait maternel. Des analogues du fentanyl étant excrétés dans le lait maternel, on devrait agir avec prudence en administrant le sufentanil à la femme qui allaite.

Pédiatrie (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité du sufentanil par voie intraveineuse chez les enfants, particulièrement ceux de moins de 2 ans, n'ont été documentées que dans un nombre limité de cas. L'emploi documenté du sufentanil par voie épidurale chez les enfants est également limité.

Pour des informations détaillées sur l'usage chez des enfants de moins de 12 ans en cours de chirurgie cardiovasculaire, consulter les instructions dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi intraveineux, Usage pédiatrique.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et États pathologiques, Gériatrie).

Patients ayant une insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, le sufentanil devrait être administré avec prudence étant donné l'importance du foie et des reins dans le métabolisme et l'excrétion du sufentanil.

Patients ayant une insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, le sufentanil devrait être administré avec prudence étant donné l'importance du foie et des reins dans le métabolisme et l'excrétion du sufentanil.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Emploi intraveineux

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans un groupe de 320 patients ayant reçu du sufentanil par voie intraveineuse ont été :

- hypotension (7 %);
- hypertension (3 %);
- rigidité de la paroi thoracique (3 %);
- bradycardie (3 %).

Parmi les autres effets indésirables observés (incidence de moins de 1 %) citons :

- cardiovasculaires : tachycardie, arythmie;
- gastro-intestinal : nausées, vomissements;
- respiratoires : apnée, dépression respiratoire postopératoire, bronchospasme;
- dermatologiques : démangeaisons;
- système nerveux central : frissons;
- divers : mouvements musculaires peropératoires.

Des réactions allergiques et des asystolies ont été rapportées, mais un lien de cause à effet entre ces réactions et le sufentanil est incertain puisque plusieurs médicaments ont été coadministrés durant l'anesthésie.

Emploi épidural

La fréquence des effets indésirables associés à l'emploi de sufentanil par voie épidurale a été évaluée chez 1478 patients en période postopératoire et chez 14467 parturientes. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ont été : la somnolence ou la sédation, le prurit, les nausées, les vomissements et la rétention urinaire.

Pendant des essais cliniques, on a observé une fréquence respiratoire lente (< 10 respirations/min) et des périodes d'apnée chez 3,5 % et 2,5 % des patients en période postopératoire, respectivement. Ces périodes sont survenues peu de temps après l'administration du médicament et ont disparu en moins de 1 heure. L'emploi concomitant d'épinéphrine pourrait réduire l'incidence et la gravité de la dépression respiratoire. Aucun épisode de dépression respiratoire n'a été observé chez les patientes recevant du sufentanil par voie épidurale pendant le travail et l'accouchement.

Les autres manifestations indésirables observées incluent :

- cardiovasculaires : hypotension (2 %);
- système nerveux central: bloc moteur (18 %, uniquement chez les patientes en période de travail), étourdissements (2 %), euphorie (2 %);
- troubles de l'appareil urinaire : incontinence urinaire (1 %);
- divers : fièvre (1 %), frissons (2 %), douleur au point d'injection (1 %), myosis (1 %).

Les manifestations indésirables observées chez moins de 1 % des patients sont : bradycardie, hypopnée, éruption cutanée, mal de tête, confusion.

Effets indésirables aux opioïdes

Les effets indésirables de Citrate de sufentanil injection USP (sufentanil) sont semblables à ceux d'autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes sont les suivants : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, défaillance circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes naïves aux opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer en raison de la fatigue prolongée qui fait suite au soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on l'augmente de nouveau après trois à quatre jours, car, manifestement, la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant à la suite de l'amorce du traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone stimulant des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La fréquence des nausées diminue lorsque le traitement par les analgésiques opioïdes est continu. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint d'un cancer, l'évaluation des nausées devrait comprendre les causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents gastro-intestinaux prokinétiques.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés à la suite de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge de l'élimination intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de

constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les rapports post-commercialisation décrivent des patients ayant des symptômes suggérant ou diagnostiquant un syndrome sérotoninergique lors de l'utilisation concomitante de fentanyl et d'un médicament sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les effets indésirables dans les rapports de post-commercialisation comprennent : de laryngospasme, étourdissements, mouvements myocloniques, dépression respiratoire et toux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bien que le sufentanil soit employé comme agent anesthésique intraveineux et épidural lors de l'accouchement, les interactions avec d'autres médicaments anesthésiques généraux sont probables.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de l'enzyme (CYP 3A4) 3A4 du cytochrome P450 : Le sufentanil est métabolisé principalement par l'enzyme CYP 3A4 du cytochrome humain. Cependant, on n'a pas observé d'inhibition *in vivo* par l'érythromycine (un inhibiteur reconnu de l'enzyme CYP 3A4 du cytochrome). Bien que les données cliniques soient insuffisantes, d'autres drogues, telles que le kétoconazole, l'itraconazole, et le ritonavir sont cliniquement reconnues comme d'importants inhibiteurs du cytochrome CYP 3A4. Ainsi, elles pourraient inhiber le métabolisme du sufentanil. Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. L'utilisation concomitante de tels médicaments demande une surveillance du patient et des soins particuliers. Notamment, il serait peut-être nécessaire de réduire la dose de sufentanil.

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central : la dose de Citrate de sufentanil injection USP (sufentanil) doit être établie avec prudence, et le traitement doit être mis en route à une dose réduite en cas d'administration concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex. autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques) ou de bêta-bloquants, car ces produits peuvent accroître l'effet dépresseur sur le SNC (p. ex., dépression respiratoire) de Citrate de sufentanil injection USP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) et Troubles psychomoteurs). Citrate de sufentanil injection USP ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux peut s'en trouver augmenté.

Inhibiteurs de la MAO : On recommande généralement de retirer les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) deux semaines avant une chirurgie ou une anesthésie.

Interactions avec les agents bêta-bloquants : Comme avec tout autre opioïde, une diminution du rythme cardiaque et/ou de la tension artérielle pourraient survenir lorsque le sufentanil est administré en présence de bêta-bloquants.

Les médicaments sérotoninergiques

La coadministration du fentanyl avec un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine, peut augmenter le risque du syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES).

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse est cliniquement reconnu comme un inhibiteur important du CYP 3A4, et peut inhiber le métabolisme du sufentanil.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais en laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les personnes prenant ce médicament doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il est essentiel que le sufentanil soit administré seulement par du personnel qualifié travaillant dans des installations appropriées. Un antagoniste des opioïdes, et l'équipement adéquat pour la respiration artificielle et la réanimation doivent être disponibles quand le sufentanil est utilisé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les signes vitaux devraient faire l'objet de surveillance systématique chez tous les patients recevant du sufentanil.

Considérations posologiques

L'injection rapide par voie intraveineuse d'analgésique opioïde augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

La posologie de sufentanil devrait être individualisée en fonction du poids et de l'état physique du patient, de la présence de maladie sous-jacente, de l'administration concomitante d'autres médicaments et des types d'intervention chirurgicale et d'anesthésie. Chez les patients obèses (plus de 20 % au-dessus du poids idéal), la posologie devrait être calculée en fonction du poids maigre. Chez les patients âgés et affaiblis, on devrait réduire la posologie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Prémédication : La sélection des agents de prémédication anesthésique doit être basée sur les besoins individuels de chaque patient.

Agents bloqueurs neuromusculaires : Le bloqueur neuromusculaire choisi devrait être compatible avec l'état du patient et on tiendra compte des effets hémodynamiques des divers myorelaxants ainsi que du degré recherché de relâchement des muscles squelettiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et modification posologique

Emploi intraveineux : Se reporter au tableau présentant les gammes posologiques du citrate de sufentanil pour l'administration en injection intraveineuse :

- à des posologies s'élevant jusqu'à 8 mcg/kg comme adjuvant analgésique à l'anesthésie générale;
- à des posologies \geq 8 mcg/kg comme agent anesthésique principal pour l'induction et le maintien de l'anesthésie en association avec de l'oxygène pur.

Pédiatrie : Pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez les enfants de moins de 12 ans subissant une intervention cardiovasculaire, une dose anesthésique de 10 à 25 mcg/kg, administrée en association avec de l'oxygène pur, est généralement recommandée. On administrera des doses supplémentaires de 25 à 50 mcg pour maintenir l'anesthésie, en tenant compte de la réponse du patient à la dose initiale et des modifications survenant au niveau des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet anesthésique. Puisque l'expérience clinique sur l'administration de sufentanil, particulièrement chez les enfants, est limitée, les anesthésistes devraient être guidés par l'expérience progressivement acquise dans l'utilisation de cet agent chez les enfants.

Emploi épidural : On devrait vérifier le bon positionnement de l'aiguille ou du cathéter dans l'espace épidural avant d'injecter le citrate de sufentanil, pour éviter l'administration intravasculaire ou intrathécale par inadvertance. Si l'analgésie est insuffisante, on devrait vérifier le positionnement et l'état du cathéter avant de continuer à administrer le médicament par voie épidurale.

Traitement de la douleur postopératoire : On peut prévoir qu'une dose initiale de 30 à 60 mcg de sufentanil dans 10 mL de solution physiologique salée soulagera la douleur de façon adéquate pendant 4 à 6 heures. On peut administrer des bolus supplémentaires allant jusqu'à 25 mcg de sufentanil à des intervalles d'au moins 1 heure en présence de signes indiquant une atténuation de l'analgésie.

Comme adjuvant analgésique pendant le travail et l'accouchement : La dose initiale de sufentanil recommandée, administrée avec 0,125 à 0,25 % de bupivacaïne, est de 10 mcg dans 10 mL de solution physiologique salée. Si c'est nécessaire, on peut administrer deux autres injections ultérieures de cette combinaison, de façon successive, à des intervalles d'au moins 1 heure. Il est recommandé de ne pas dépasser une posologie totale de 30 mcg de sufentanil.

Gériatrie :

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Le traitement par Citrate de sufentanil injection USP doit être mis en route à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Administration concomitante de médicaments non opioïdes : Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut se poursuivre. Si on arrête l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. Citrate de sufentanil injection USP peut être utilisé en toute sécurité en même temps que d'autres analgésiques non opioïdes aux doses habituelles.

Gammes posologiques pour les adultes – Usage intraveineux

Administration avec protoxyde d'azote/oxygène				
Indication	Durée approximative de l'anesthésie	Dose initiale	Doses d'entretien (comprises dans la posologie totale)	Posologie totale (une dose cumulative dans les limites de 0,5-1 mcg/kg/h est recommandée)
Comme adjuvant au cours d'interventions chirurgicales majeures	Au moins une heure	Un minimum de 0,5 mcg/kg est nécessaire pour contrôler ou abolir les réponses cardiovasculaires à la laryngoscopie et à l'intubation. La dose initiale devrait représenter au moins 75 % de la dose totale administrée pendant l'opération.	10-25 mcg selon les besoins quand le mouvement ou les signes vitaux indiquent un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet analgésique. Les doses complémentaires devraient être individualisées et modifiées en fonction du temps prévu jusqu'à la fin de l'intervention.	0,5-2 mcg/kg comme adjuvant analgésique avec association protoxyde d'azote/oxygène chez les patients subissant des interventions de chirurgie générale avec intubation trachéale et ventilation mécanique.
Comme adjuvant au cours d'interventions chirurgicales majeures plus compliquées	Au moins deux heures		25-50 mcg selon les modifications des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet analgésique. Les doses complémentaires devraient être individualisées et ajustées en fonction du temps prévu jusqu'à la fin de l'intervention.	2-8 mcg/kg comme adjuvant analgésique avec association protoxyde d'azote/oxygène chez les patients subissant des interventions chirurgicales plus compliquées. À ces posologies, le citrate de sufentanil a permis d'atténuer l'activité sympathique réflexe en réponse à la stimulation liée à l'intervention, de maintenir la stabilité cardiovasculaire et d'assurer un réveil relativement rapide.
Administration avec oxygène pur (à 100 %)				
Indication	Dose initiale	Doses d'entretien (comprises dans la dose totale)	Posologie totale	
Comme agent anesthésique principal	La dose initiale devrait être individualisée, en tenant compte de la condition du patient, des autres médicaments et du niveau anticipé de stimulation chirurgicale. Consulter les directives relatives à la posologie totale.	25-50 mcg selon les modifications des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet anesthésique.	8-30 mcg/kg (doses anesthésiques) administrés avec de l'oxygène pur (à 100 %) et un myorelaxant. Le citrate de sufentanil a entraîné le sommeil à des doses \geq 8 mcg/kg et a maintenu une anesthésie profonde sans d'autres agents anesthésiques. Des doses de cet ordre, s'élevant jusqu'à 25 mcg/kg, diminuent la libération de catécholamines. Des doses élevées sont indiquées chez les patients subissant des interventions cardiovasculaires ou neurochirurgicales en position assise, chez qui un déséquilibre de l'oxygène au niveau du myocarde ou du cerveau serait néfaste. La ventilation mécanique et l'observation postopératoires sont essentielles avec de telles doses en raison de la prolongation de la durée de la dépression respiratoire postopératoire.	

À NOTER : le débit d'administration intraveineuse de citrate de sufentanil recommandé est de 250-300 mcg/min.

Dépendance physique

Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à se produire avec l'administration chronique d'opioïdes, y compris Citrate de sufentanil injection USP. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent inclure: douleurs musculaires, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausée, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre, faiblesse et babillements.

Après un soulagement efficace de la douleur modérée à sévère, des tentatives périodiques de réduction de la dose d'opioïde doivent être faites. Des doses plus petites ou un arrêt complet pourraient être considérées en raison d'un changement de l'état du patient ou de son état mental. Les patients sous traitement prolongé doivent être retirés progressivement du médicament si celui-ci n'est plus requis pour le contrôle de la douleur. Chez les patients qui sont traités de manière appropriée avec des analgésiques opioïdes et qui subissent un retrait progressif pour le médicament, ces symptômes sont généralement bénins (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La réduction de la dose devrait être individualisée et réalisée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé que la réduction et/ou l'arrêt des opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, le patient doit commencer à la dose la plus faible et sa dose doit être augmentée progressivement pour éviter un surdosage.

Les analgésiques opioïdes ne sont que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la névralgie post-zostérienne, les douleurs lancinantes, la douleur liée à l'activité et certaines formes de maux de tête. Cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé souffrant de certaines de ces formes de douleur ne devraient pas subir un essai adéquat d'analgésiques opioïdes, mais il peut être nécessaire de référer ces patients à d'autres formes de traitement de la douleur.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes : Le surdosage se traduit par un prolongement de la durée des effets pharmacologiques du sufentanil (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) comme c'est le cas avec les autres analgésiques opioïdes puissants. Le portrait clinique dépend de la sensibilité du patient et est déterminé principalement par le degré de dépression respiratoire, qui varie de la bradypnée à l'apnée.

Traitement : On devrait administrer un antagoniste des opioïdes, comme la naloxone, par voie intraveineuse, comme antidote spécifique pour maîtriser la dépression respiratoire. La dépression respiratoire liée à un surdosage avec le sufentanil pourrait durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes; il est possible que des doses supplémentaires de ce dernier soient requises.

L'administration d'un antagoniste des opioïdes ne devrait pas exclure certaines mesures correctrices plus immédiates. En cas de surdosage, administrer de l'oxygène et assister ou contrôler la ventilation si c'est nécessaire en cas d'hypoventilation ou d'apnée. On doit maintenir la perméabilité des voies aériennes en mettant en place une sonde nasopharyngée ou une canule endotrachéale au besoin. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un agent bloqueur neuromusculaire pourrait être requis pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. On pourrait administrer des solutés intraveineux et des vasopresseurs pour traiter l'hypotension, et adopter d'autres mesures d'appoint.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Le sufentanil est un analgésique opioïde, environ 5 à 7 fois plus puissant que le fentanyl. Pour obtenir un effet analgésique équivalent, la dose de sufentanil requise, exprimée en mcg/kg, sera entre un 1/5 et 1/7 de la dose de fentanyl requise.

Système nerveux central : Le sufentanil produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral qu'à une augmentation de la concentration en CO₂ et à une stimulation électrique.

Le sufentanil réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent apparaître aux doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le sufentanil cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à l'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses : Le sufentanil cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du colon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire : Le sufentanil peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Des manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, une rougeur, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe

hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatique. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire : Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore l'importance clinique de ces observations.

Emploi intraveineux : Administré à des doses intraveineuses s'élevant jusqu'à 8 mcg/kg, le sufentanil assure une analgésie profonde, alors qu'à des doses ≥ 8 mcg/kg, il produit une anesthésie profonde. Le sufentanil entraîne une baisse, proportionnelle à la dose, de la libération des catécholamines en particulier de la norépinéphrine.

Des doses intraveineuses ≥ 8 mcg/kg de citrate de sufentanil entraînent l'hypnose et l'anesthésie, sans qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres agents d'induction de l'anesthésie, et maintiennent une anesthésie profonde, démontrée par les tracés d'ÉEG. Des doses allant jusqu'à 25 mcg/kg atténuent la réponse du système sympathique au stress lié à l'intervention et maintiennent la stabilité des fonctions cardiovasculaires. Des doses de 25 à 30 mcg/kg inhibent la réponse du système sympathique tout en assurant une stabilité cardiovasculaire fiable, une bradycardie peu fréquente et le maintien de l'équilibre en oxygène du myocarde.

Le pancuronium pourrait produire une élévation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, proportionnelle à la dose, en cours d'anesthésie avec le sufentanil et l'oxygène; cette élévation n'est pas compensée par les effets minimaux de doses élevées de sufentanil sur la fonction et la fréquence cardiaques ou la tension artérielle. L'effet vagolytique du pancuronium pourrait se trouver réduit chez les patients qui reçoivent du protoxyde d'azote en association avec le sufentanil. L'administration de doses modérées de pancuronium ou d'un bloqueur neuromusculaire moins vagolytique devrait assurer une fréquence cardiaque et une tension artérielle plus faibles et stables.

Chez les patients recevant des doses élevées de sufentanil, les posologies des bloqueurs neuromusculaires requises sont généralement plus faibles que celles requises par les patients recevant du fentanyl ou de l'halothane, et comparables à celles requises par ceux qui reçoivent de l'enflurane ou de l'isoflurane.

La bradycardie est rarement signalée chez les patients anesthésiés avec le citrate de sufentanil et l'oxygène. L'association de protoxyde d'azote et de doses élevées de sufentanil pourrait abaisser la tension artérielle moyenne ainsi que la fréquence et le débit cardiaques.

Une étude réalisée auprès de patients subissant une craniotomie a établi que le sufentanil, administré à raison de 20 mcg/kg, assure une baisse du volume intracrânien plus adéquate que celle assurée par des doses équivalentes de fentanyl, si on se base sur les quantités nécessaires de furosémide et de suppléments anesthésiques. Lors de l'endartériectomie carotidienne, le sufentanil a réduit le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène par le cerveau au même degré que le fentanyl, et produit les mêmes tracés à l'ÉEG.

L'administration peropératoire de sufentanil aux posologies anesthésiques maintient le débit cardiaque et réduit légèrement la résistance vasculaire générale pendant la période postopératoire initiale. Les doses d'analgésiques postopératoires nécessaires sont généralement réduites chez les patients recevant des doses modérées ou élevées de sufentanil par rapport aux patients recevant des agents d'inhalation.

L'augmentation de la posologie du sufentanil s'accompagne d'une diminution de l'activité respiratoire et d'une augmentation de la résistance des voies aériennes. Quand le sufentanil est administré à des posologies inférieures aux posologies anesthésiques, la durée et l'importance de la dépression respiratoire sont proportionnelles à la dose. Des posologies élevées pourraient entraîner une réduction marquée des échanges pulmonaires et de l'apnée.

Emploi épidural : L'administration de sufentanil par voie épidurale entraîne une analgésie rachidienne rapide, en 5 à 10 minutes, et de durée modérée, en général de 4 à 6 heures. Le début et la durée de l'analgésie semblent être proportionnels à la dose.

Pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale, l'addition de 10 à 30 mcg de sufentanil à la bupivacaïne (0,125 à 0,25 %) a procuré une analgésie de meilleure qualité et de plus longue durée que la bupivacaïne (0,25 %) administrée seule. Les indices d'Apgar et les indices neurocomportementaux des nouveau-nés n'ont pas été influencés par l'administration épidurale de sufentanil aux femmes en période de travail.

Pharmacocinétique

Le titrage de l'histamine chez les patients recevant le citrate de sufentanil n'a pas révélé d'élévation des taux d'histamine dans le plasma, ni indiqué qu'il y a eu libération d'histamine.

Emploi intraveineux : Par voie intraveineuse, le citrate de sufentanil a un effet immédiat avec une phase de distribution de 0,72 minute, une phase de redistribution de 13,7 minutes et une demi-vie d'élimination de 148 minutes. L'agent est largement et rapidement métabolisé en de nombreux métabolites inactifs éliminés dans l'urine et les selles. La biotransformation se déroule essentiellement au niveau de l'intestin grêle et du foie, et les principales voies métaboliques sont la O-désalkylation et la N-désalkylation oxydatives. Environ 80 % de la dose administrée est éliminée en 24 heures et seulement 2% de celle-ci est éliminée sous forme inchangée. La fixation du sufentanil aux protéines plasmatiques est d'environ 92,5 %.

La pharmacocinétique du sufentanil intraveineux peut être décrite comme un modèle à 3 compartiments, avec une accumulation relativement limitée et une élimination rapide au niveau des sites d'entreposage tissulaire, ce qui permet un réveil plus rapide qu'avec le fentanyl.

Emploi Épidural : L'administration épidurale de doses uniques de sufentanil permet d'obtenir des concentrations plasmatiques de pointe dans un délai de 10 minutes; ces concentrations sont de 4 à 6 fois plus faibles que celles observées après l'administration intraveineuse. L'absorption dans l'organisme pendant les 3 premières heures suivant l'administration épidurale est environ de 1/3 à 1/2 de l'absorption d'un bolus IV. Le captage intravasculaire du sufentanil après son administration au niveau des vertèbres thoraciques supérieures (T3-T4) est de 3 à 4 fois plus faible qu'après l'injection épidurale au niveau des vertèbres mi-dorsales à lombaires. L'administration concomitante d'épinéphrine réduit la disponibilité dans l'organisme du

sufentanil, spécialement dans les premières heures suivant l'injection. Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques de pointe ainsi que les concentrations plasmatiques maximales augmentent avec l'administration répétée de doses épidurales de sufentanil.

Les concentrations moyennes de sufentanil dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été supérieures à 2 ng/mL dans les quelques minutes suivant une injection épidurale de 75 mcg; on a obtenu les concentrations de pointe dans le LCR en 5 à 90 minutes. Le déclin ultérieur des concentrations de sufentanil dans le LCR a été biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne de 165 minutes comparé à une demi-vie de 355 minutes dans le plasma.

Le transfert placentaire du sufentanil chez les femmes subissant une césarienne a été étudié. Dans les 30 à 55 minutes suivant l'administration par voie épidurale de doses de 22 à 38 mcg de sufentanil, les concentrations plasmatiques chez les mères ont varié de 0,02 à 0,16 ng/mL; les concentrations chez les nouveau-nés étaient en général inférieures à 0,02 ng/mL, des niveaux mesurables s'élevant jusqu'à 0,9 ng/mL ayant été observés dans quelques cas seulement. La concentration plasmatique du fœtus et celle de la mère s'équilibrent rapidement. Le rapport des concentrations plasmatiques entre une veine ombilicale individuelle et le plasma maternel a été de 0,4 en moyenne. La fixation du sufentanil aux protéines plasmatiques en rapport avec le niveau de glycoprotéines acides α_1 , a été de 90,7 % chez les mères et de 79,3 % chez les nouveau-nés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Dilution du Citrate de sufentanil injection USP : 10 - 60 mcg de Citrate de sufentanil injection USP peuvent être dilués dans 10 mL de Chlorure de sodium injection 0,9 %. La solution diluée peut être entreposée à la température de la pièce entre 15 et 30 °C et doit être utilisée à l'intérieur de 24 heures.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments pour administration parentérale, les préparations pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour leur limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité et une fuite éventuelle, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions injectables troubles ou présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être administrées. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Citrate de sufentanil injection USP est disponible en ampoules de 1 mL, boîtes de 10, **pour usage unique.**

Citrate de sufentanil injection USP est également disponible en fioles de 5 mL à **usage unique**, boîtes de 10.

Citrate de sufentanil injection USP est une solution aqueuse stérile et sans agent de conservation. Chaque mL contient : citrate de sufentanil équivalent à 50 mcg de sufentanil (base), chlorure de sodium pour isotonicité, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

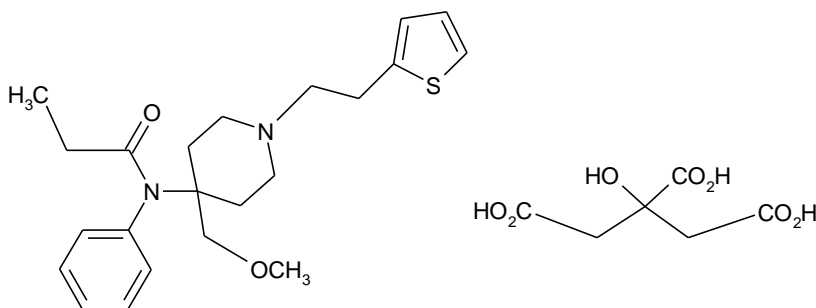
Substance pharmaceutique

Nom propre : citrate de sufentanil

Nom chimique : Propanamide, N-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiénylethyl)-4-pipéridinyl]-N-phényl-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{30}N_2O_2S \cdot C_6H_8O_7$; 578.74 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

pH (Solution de 0.005%) : 3,5-6,0.

Le citrate de sufentanil est une poudre blanche à presque blanche ayant un point de fusion de 140°C avec décomposition et un pK_a de 8,01. Il est soluble dans l'eau; faiblement soluble dans l'éthanol, l'acétone et le chloroforme; très soluble dans le méthanol.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effet analgésique : L'effet analgésique opioïde du sufentanil intraveineux a été étudié chez les souris, les rats et les chiens. Chez les souris, le test de la plaque chauffante a indiqué une DE_{50} de 0,0028 mg/kg pour le sufentanil, par comparaison à une DE_{50} de 0,026 mg/kg pour le fentanyl et de 6,45 mg/kg pour la morphine. Chez les rats, la DE_{50} est de 0,00071 mg/kg lors du test du retrait de la queue. Le sufentanil s'est révélé 4520 fois plus puissant que la morphine et 16 fois plus puissant que le fentanyl. Chez les chiens, la dose analgésique efficace minimale, c'est-à-dire la dose nécessaire pour intuber un chien éveillé n'ayant pas reçu de prémédication sans modifier

la fréquence cardiaque ni la tension artérielle, a été de 0,00025 mg/kg pour le sufentanil, 0,012 mg/kg pour le fentanyl, 0,15 mg/kg pour la morphine et 0,45 mg/kg pour la mépéridine. Le sufentanil a été 1,875 fois plus puissant que la mépéridine, 625 fois plus puissant que la morphine et 5 fois plus puissant que le fentanyl.

L'effet analgésique du sufentanil épidural a été étudié auprès de plusieurs espèces. Chez le rat, lors du test du retrait de la queue, la DE₅₀ a été de 0,26 et de 0,59 mcg/rat pour une analgésie appréciable et une analgésie chirurgicale, respectivement. Le sufentanil a été > 30 fois plus actif que la morphine après l'administration épidurale. Chez les cobayes, le rapport de puissance épidurale morphine : fentanyl : sufentanil a été de 1 : 30 : 20 pour le courant électrique seuil qui a entraîné une réponse vocale. Une dose épidurale de 2,5 mcg de sufentanil a inhibé l'activité nociceptive des neurones de gamme dynamique étendue pendant plus de 2 heures chez le chat.

Chez le rat, la puissance analgésique du sufentanil épidural a été comparable à celle du sufentanil intraveineux et intrathécal, mais 3 fois plus marquée que celle du sufentanil sous-cutané. L'ordre d'apparition de l'analgésie a été comme suit : sufentanil intrathécal > sufentanil épidural > sufentanil sous-cutané. Pour ce qui est de la dissociation des effets comportementaux relevant du système nerveux central, spécialement le blocage du réflexe du pavillon de l'oreille, la voie épidurale a produit une plus grande sélectivité que les autres voies d'administration.

Après des doses épidurales répétées de sufentanil à des rats et à des chiens, on a observé l'apparition d'une tolérance aux effets analgésiques et comportementaux du sufentanil.

Effets cardiovasculaires et respiratoires : On a administré du sufentanil à des chiens éveillés, sans sédation et sans ventilation à des posologies de plus en plus importantes allant de 0,16 à 10 mcg/kg. Jusqu'à 5 mcg/kg le sufentanil a entraîné une baisse de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose, mais cette baisse n'était pas plus prononcée avec une dose de 10 mcg/kg. La pression diastolique de l'aorte s'est abaissée de la façon significative après l'injection de 0,32 mcg/kg et la fréquence respiratoire a diminué avec une dose de 25 mcg/kg. La pO₂ artérielle a diminué après l'administration de doses de 5 et de 10 mcg/kg, alors que la pCO₂ artérielle a augmenté dès la dose de 0,16 mcg/kg, ce qui traduit un effet dépresseur sur la respiration.

À partir de 2,5 mcg/kg, on a noté des dissociations auriculo-ventriculaires et des extrasystoles ventriculaires chez plusieurs chiens. Les doses de 1,2 mcg/kg et plus ont entraîné une acidose métabolique. Salivation et convulsions ont été observées avec des doses de 5 et de 10 mcg/kg. Les effets de l'agent sur la circulation périphérique ont été étudiés chez des chiens bâtards. Le sufentanil a entraîné une légère diminution du pH de la surface des muscles squelettiques ainsi qu'une diminution du pH du sang artérioveineux mêlé alors que la morphine a entraîné une diminution rapide et hautement significative du pH musculaire et une diminution de 20 % de la volémie calculée. Aucun effet défavorable n'a été observé avec le sufentanil ou la morphine après le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques causé par le propranolol. Chez les chiens ayant reçu du propranolol et du sufentanil, le débit sanguin périphérique était adéquat et on n'a noté qu'une baisse minime du pH musculaire et du pH du sang veineux mêlé, similaire à la baisse notée chez les animaux recevant uniquement du sufentanil. Par contre, les animaux ayant reçu du propranolol et de la morphine ont présenté une baisse marquée du débit sanguin périphérique.

Chez les rats, des doses analgésiques de sufentanil épidural n'ont pas produit d'effets observables sur la respiration. Le sufentanil épidural a été associé à une dépression respiratoire précoce à des doses quatre fois plus importantes que la dose analgésique. Par contre, une dépression respiratoire retardée a été mesurée jusqu'à 7 heures après l'injection de morphine. Les effets sur la respiration du sufentanil épidural et de la morphine épidurale ont été évalués encore chez des rats par pléthysmographie corporelle, mesurant le volume courant et la fréquence de la respiration chez des rats exposés à 8 % de CO₂. La dose à laquelle les composés réduisent la ventilation-minute de 25 % (DI₂₅) a été comparée à la dose requise pour une analgésie appréciable (DE₅₀ pour une latence de la RRQ > 6,0 sec). La DE₅₀ était 133 fois plus importante que la DI₂₅ pour la morphine et 12 fois plus importante pour le sufentanil.

Effets cardiovasculaires du sufentanil administré à doses élevées : Des expérimentateurs ont étudié les effets hémodynamiques immédiats (dans les 30 minutes) de doses élevées de sufentanil (0,01 mg/kg) administrées par voie intraveineuse, chez des chiens bâtards ventilés avec association 50 % N₂O/50 % O₂.

Voici les résultats de leurs observations :

Sufentanil	Morphine
Baisse modérée non significative de la tension artérielle moyenne (TAM).	Baisse de la TAM à moins de 50 % des valeurs témoins dans les 5 premières minutes.
Baisse de 30 % de l'index cardiaque (IC) liée à une baisse de plus de 50 % de la fréquence cardiaque (FC), en partie compensée par une augmentation de l'index du volume systolique (IVS).	Baisse de 50 % de l'IC liée à des baisses significatives de la FC et de l'IVS. L'index de la résistance vasculaire générale (IRVG) calculé n'a pas changé. Certains de ces changements sont remontés aux valeurs témoins en 30 minutes ou moins.
La pression veineuse centrale (PVC) et la pression capillaire pulmonaire (PCP) bloquée ont augmenté immédiatement (mais se sont normalisées par la suite).	La PVC et la PCP ont diminué (et sont remontées progressivement vers les valeurs témoins).
Diminution de 20 à 50 % du pic de dP/dt du ventricule gauche (dans les deux groupes).	
Diminution du produit de la tension systolique par la fréquence des contractions cardiaques à moins de 50 % des valeurs témoins (dans les deux groupes).	
La pression de l'oxygène du sang veineux mêlé (PvO ₂), ainsi que le transport et la consommation d'oxygène ont nettement diminué.	La PvO ₂ , ainsi que le transport et la consommation d'oxygène ont baissé immédiatement mais sont remontés progressivement vers les valeurs témoins.

Les auteurs ont conclu que, mis à part les changements initiaux temporaires, le sufentanil avait assuré la stabilité de l'état dynamique cardiovasculaire alors que la morphine avait entraîné des changements au niveau de plusieurs paramètres hémodynamiques.

Effets cardiovasculaires de doses élevées de sufentanil chez les chiens traités avec du propranolol : Des expérimentateurs ont comparé les effets cardiovasculaires immédiats de l'administration de sufentanil à raison de 0,01 mg/kg et de morphine à raison de 4 mg/kg à des chiens qui avaient déjà reçu 2 mg/kg de propranolol. Cette étude était basée sur l'utilisation recommandée d'agents anesthésiques analgésiques à posologies élevées chez les sujets représentant un risque élevé, dont bon nombre recevaient des bêtabloquants. L'arrêt brusque du traitement bêtabloquant avant une intervention chirurgicale peut entraîner des tachyarythmies ou un infarctus du myocarde. De plus, ces patients peuvent présenter d'autres anomalies (angine, arythmie, hypertension) qui excluent l'utilisation des agents anesthésiques analgésiques pouvant produire des effets cardiovasculaires indésirables.

Résumé des résultats

Sufentanil	Morphine
Diminution de 40 % de l'IC avec les deux agents.	
TAM, PVC, PAM : pas de changement significatif. PCP : augmentation de 50 %.	TAM : diminution de 65 %, PAM : diminution de 14 %, et PCP : diminution de 33%.
FC : diminution de 30 %.	Pas de baisse de la FC autre que la baisse de 16 % causée par le propranolol.
IRVG : augmentation de 51 %.	IRVG : diminution de 32 %.
IRVP : pas de changement.	IRVP : nette augmentation.
ITSVD : pas d'effet.	ITSVD : pas d'effet.
ITSVG : légère diminution de 20 %.	ITSVG : diminution de 80 %.
L'index de transport d'O ₂ et le produit fréquence-pression ont nettement diminué avec les deux agents.	
Consommation d'O ₂ : diminuée de 20 %.	Consommation d'O ₂ : pas d'effet.

Les auteurs ont conclu que le sufentanil assurait la stabilité cardiovasculaire en cas de blocage total des récepteurs bêta-adrénergiques causé par le propranolol.

Des doses massives (allant jusqu'à 0,16 mg/kg) de sufentanil administrés à des chiens bâtards après une asphyxie grave n'ont pas retardé de façon significative les effets classiques de l'asphyxie. Des doses élevées de sufentanil (allant jusqu'à 40 mcg/kg/min) ont peu influencé l'état hémodynamique de chiens ayant reçu de l'atropine. De légères baisses de la fréquence et du débit cardiaques ainsi que de la tension artérielle ont été observées chez des chiens n'ayant pas reçu d'atropine, quel qu'ait été le taux de perfusion du sufentanil.

Effet sur le débit sanguin cérébral (DSC) et la consommation d'oxygène par le cerveau (CMRO₂) : Des expérimentateurs ont étudié l'effet de doses de 5, 10, 20, 40, 80 et 160 mcg/kg de sufentanil sur le DSC et la CMRO₂ chez des rats Wistar mâles anesthésiés avec de l'halothane et ventilés avec 70 % N₂O/30 % O₂. TAM, PaCO₂ et température ont été similaires dans tous les groupes mais le DSC a diminué de façon significative dans les groupes recevant le sufentanil par comparaison avec un groupe témoin soumis aux mêmes conditions de ventilation. Une baisse de la CMRO₂ allant jusqu'à 36 % a été notée dans les groupes recevant 20 mcg/kg.

Les expérimentateurs ont également observé une dépression marquée de l'ÉEG avec fréquence faible, amplitude élevée et suppression des salves dans les groupes recevant du sufentanil. De courtes périodes de tracés épileptoïdes avec pointes ont été notées dans les groupes recevant 80 et 160 mcg/kg.

Effets sur l'ÉEG : Les effets de la morphine, du fentanyl, du sufentanil et de l'alfentanil sur l'ÉEG ont été étudiés chez des chiens beagles. Tous les agents ont augmenté l'amplitude de l'ÉEG, diminué sa fréquence et produit des salves fusiformes d'ondes biphasiques. Les changements de l'activité électrique totale au niveau de l'écorce frontale ont été les plus courts (18 minutes) après des doses de 0,004 mg/kg de fentanyl. Le sufentanil a produit les effets les plus courts au niveau de l'amygdale cérébelleuse (18 minutes); des effets de plus longue durée (60 minutes) se sont manifestés au niveau de l'écorce frontale et de l'hippocampe.

Chez les lapins, des doses de sufentanil (0,01 mg) ont eu un effet opioïde plus profond (suppression des salves) que des doses de fentanyl de puissance équivalente (0,1 mg). À part cette différence, le tracé de l'ÉEG ordinaire et le spectre des fréquence et amplitudes ont été les mêmes avec les deux agents.

Études sur les interactions médicamenteuses : Des chiens bâtards ont reçu une dose de charge de sufentanil (0,01 mg/kg) suivie d'une injection intraveineuse de succinylcholine (1 mg/kg). Les animaux étaient ventilés avec 50 % N₂O/50 % O₂ et l'analgésie a été maintenue avec une perfusion intraveineuse lente de 0,00025 mg/kg de sufentanil. Dix minutes plus tard, une dose intraveineuse de 1 mg/kg de succinylcholine leur a été administrée, suivie 45 minutes plus tard d'une dose intraveineuse de 0,1 mg/kg de bromure de pancuronium, elle-même suivie, 45 minutes plus tard, d'une dose intraveineuse de 0,16 mg/kg de propranolol. Le sufentanil associé à la succinylcholine a semblé avoir un léger effet inotrope positif. Une stimulation prononcée des paramètres cardiaques et hémodynamiques a été remarquée avec l'addition du bromure de pancuronium, peut-être à cause de son action sympathomimétique. Le propranolol a entraîné une augmentation significative de la pression artérielle pulmonaire, de la pression télédiastolique du ventricule gauche et de la résistance vasculaire pulmonaire. On a noté une diminution du débit cardiaque et du travail systolique du ventricule gauche.

Études diverses : Chez les chiens et les rats, les effets opioïdes du sufentanil ont été inversés par la nalorphine. Chez les chiens, les DE₅₀ assurant l'inhibition des vomissements provoqués par l'apomorphine ont été de 0,00028 mg/kg pour le sufentanil, 0,0012 mg/kg pour le fentanyl et 0,68 mg/kg pour la morphine. Les taux plasmatiques d'histamine n'ont pas été influencés par l'administration intraveineuse de sufentanil (0,15 mg/kg) chez les chiens. *In vitro*, le sufentanil (500 mg/mL) n'a pas entraîné l'hémolyse du sang humain.

Métabolisme et pharmacocinétique : La pharmacocinétique du sufentanil a été étudiée à l'aide d'une épreuve radio-immunologique de grande sensibilité. Chez les rats recevant du sufentanil tritié, les éléments radioactifs ont été excrétés très rapidement et complètement; 86,8 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans les 24 heures suivant l'administration et 10,6 % a été éliminée au cours de la deuxième journée suivant l'administration. L'agent a été éliminé essentiellement dans les selles (61,6 %) et dans l'urine (37,8 %). Le sufentanil a été rapidement métabolisé en de nombreux métabolites, la N-désalkylation oxydative de l'azote de la pipéridine étant la principale voie métabolique. Chez les chiens, 60 % de la dose administrée a été excrétée

dans l'urine et 40 % dans les selles. L'excrétion biliaire est donc une voie importante d'élimination, étant donné la fraction élevée de métabolites retrouvés dans les selles. Chez le rat, 93,1 % du sufentanil s'est fixé aux protéines plasmatiques, par comparaison avec 92,8 % chez le chien et 92,5 % chez les êtres humains.

Le transfert placentaire du sufentanil a été déterminé chez des rats Wistar. Les concentrations placentaires étaient 25 % plus élevées que les concentrations dans le sang maternel. Le rapport entre les taux plasmatiques maternels et ceux du cordon ombilical était en moyenne de 1,2. Les concentrations placentaires étaient de 2 à 2,5 fois plus élevées que les taux de radioactivité fœtale. La radioactivité totale recouvrée au niveau des placentas, utérus, membranes fœtales et fœtus représentait de 0,1 à 0,4 % de la dose administrée à la mère pendant les 120 minutes qu'a duré l'épreuve.

On a déterminé les taux plasmatiques et la distribution tissulaire de sufentanil tritié chez des rats Wistar. La radioactivité est progressivement devenue indécélable dans le plasma après une phase initiale de distribution rapide d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination terminale a été de 8 heures. Les taux plasmatiques du sufentanil sous forme inchangée ont diminué de façon tri-exponentielle avec $t = 1,6$ minutes, $t = 10,6$ minutes et $t = 63$ minutes. La clairance plasmatique totale a été en moyenne de 69,1 mL/min/kg. Les pics de radioactivité ont été notés dans les poumons, les surrénales, les reins et le foie. Entre 29 et 52 % de la dose a été recouvrée dans l'intestin grêle, 1 à 2 heures après l'injection. Un pic de 36 % a été recouvré dans le grand intestin après 8 heures. Huit heures après l'administration, 65 % de l'agent demeuré inchangé s'est retrouvé dans le cerveau.

TOXICOLOGIE

On a administré le citrate de sufentanil par voie intraveineuse ou épidurale à des souris, des rats, des cobayes et des chiens lors d'études de toxicité aiguë et subaiguë. La toxicité chronique du sufentanil administré par voie sous-cutanée a été évaluée chez des rats.

Toxicité aiguë		
Animaux	Nbre d'animaux/dose	DL ₅₀ (mg/kg) 14 jours
Souris albinos	10 M	16,8 (10,6-26,6)
	10 F	18,0 (13,7-23,5)
Rats Wistar	10 M	12,5 (7,87-19,7)
	10 F	9,34 (5,88-14,8)
Cobayes	10 M	11,8 (7,87-17,7)
	10 F	13,0 (8,17-20,6)
Chiens	4 M	10,1 (3,82-26,9)
	4 F	19,5 (9,14-41,8)

Signes de toxicité : convulsions, exophtalmie, excitation, ptose palpébrale, perte du réflexe de redressement, tremblements, dyspnée et cyanose (dose élevée chez les souris), diurèse et diarrhée (chez les rats), cyanose et hypothermie (chez les cobayes), sédation ou prostration (chez les chiens).

La DL₅₀ aiguë (14 jours après l'administration) chez des rats Wistar après l'administration épidurale de sufentanil a été > 320 mcg/rat (>1,28 mg/kg). Aucun changement pathologique n'a été observé dans le cerveau ni la moelle épinière.

Toxicité subaiguë

Étude de toxicité de quatre semaines chez des rats Wistar, après administration

intraveineuse : Des rats (10 M et 10 F par groupe) ont reçu du sufentanil par voie intraveineuse, une fois par jour, six jours par semaine, pendant quatre semaines, à raison de 0, 0,31, 1,25 et 5 mg/kg. Les résultats ont été comme suit : augmentation de la mortalité dans les groupes traités avec le sufentanil, disparition du réflexe de redressement, rigidité musculaire et exophtalmie, réduction de la prise alimentaire et du gain pondéral chez tous les animaux ayant reçu l'agent; diminution de l'azote uréique et de l'ASAT chez les femelles avec toutes les doses; augmentation de la densité de l'urine chez les mâles avec la dose intermédiaire mais pas avec la dose élevée; baisse de la créatinine dans l'urine des femelles uniquement avec la dose faible et augmentation du pH de l'urine chez les femelle avec la dose élevée.

Étude de toxicité d'un mois chez les chiens beagles, après administration intraveineuse :

Des chiens (3 M et 3 F par groupe) ont reçu du sufentanil par voie intraveineuse une fois par jour, six jours pas semaine, pendant un mois, à raison de 0, 0,02, 0,16 et 1,25 mg/kg. Les résultats ont été comme suit : pas de mortalité dans l'ensemble des groupes; ataxie, hypoxie, mydriase et sommeil observés chez tous les animaux traités; ces symptômes ont disparu après une heure chez les sujets recevant la dose faible, après 2 heures chez ceux recevant la dose intermédiaire et après 2 à 3 heures chez ceux recevant la dose élevée; perte d'appétit et de poids dans tous les groupe traités; salivation (dose intermédiaire et élevée); vomissements (dose élevée); augmentation de la fréquence cardiaque (dose élevée); hypertension légère (dose intermédiaire et élevée); numération leucocytaire élevée mais dans des limites normales chez tous les animaux traités; augmentation légère du temps de coagulation dans tous les groupes traités; ALAT élevée dans tous les groupe traités; sinusoides plus dilatés et hépatocytes plus petits chez quelques animaux traités (effet non proportionnel à la dose); involution du thymus chez de nombreux animaux traités; atrophie de l'utérus avec épithélium vaginal mince.

Étude de toxicité, après administration épidurale : L'administration subaiguë de sufentanil épidural a été étudiée chez des rats Wistar (0,63 ou 320 mcg/rat x 5 jours), de chiens beagles (10, 50 jour 100 mcg/jour x 15 jours) et des cobayes (2,5 mcg/jour x 28 jours). Aucun changement pathologique lié au sufentanil n'a été noté, à part une vessie dilatée dans le groupe des rats recevant 320 mcg/rat. Dans les trois études, une inflammation avec présence de tissu fibreux autour du cathéter, indépendante de l'utilisation du sufentanil, a été observée à l'examen histopathologique. Aucun effet neurologique défavorable n'a été observé. Les changements comportementaux signalés ont été typiques de l'administration de doses élevées d'un analgésique opiacé.

Toxicité chronique

Étude de toxicité de six mois chez des rats Wistar, après administration sous-cutanée : Des rats Wistar (20 M et 20 F par groupe) ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de 0, 0,16, 0,63 ou 2,5 mg/kg de sufentanil pendant 6 mois. Une mortalité par suffocation a été notée avec toutes les doses mais a été légèrement plus élevée chez les rats mâles du groupe recevant

2,5 mg/kg. Les changements proportionnels a la dose et liés aux opiacés incluait : disparition du réflexe de redressement, bloc du réflexe du pavillon de l'oreille et du réflexe cornéen, rigidité musculaire, et réduction de la prise alimentaire et du gain pondéral. Les changements hématologiques incluait : baisse des thrombocytes chez les rats mâles (dans les limites de la normale), augmentation des polynucléaires neutrophiles et baisse des lymphocytes chez les mâles et les femelles. L'analyse du sérum a indiqué une baisse du calcium, des protéines totales et de l'albumine chez les mâles, ainsi qu'une baisse de cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et une augmentation de l'azote de l'urée du sang, le la bilirubine totale, de la créatinine et de l'ASAT chez les mâles et les femelles. L'analyse d'urine a révélé une baisse de la créatinine et du poids spécifique chez les mâles et une augmentation du pH, du volume et de l'incidence des bactéries et des cristaux de triphosphate chez les mâles et les femelles. Il n'y avait toutefois pas de signe évident de néphrotoxicité spécifique. Le poids des organes était en général réduit, bien qu'une augmentation du poids des surrénales ait été observée dans tous les groupes recevant le produit. L'examen histopathologique a révélé des changements au niveau des surrénales, des voies génitales, des glandes mammaires et du thymus des rats et des rates. Une inflammation chronique et des cellules spumeuses ont été observées dans les poumons des rats chez les groupes recevant 0,16 et 0,63 mg/kg.

Études de reproduction et de tératologie

Étude de fécondité chez des rats Wistar mâles et femelles : Quatre-vingt mâles ayant reçu du sufentanil ont été accouplés à des femelles n'ayant pas reçu l'agent et des mâles n'ayant pas reçu l'agent ont été accouplés à 80 femelles traitées. Les doses utilisées étaient de 0, 0,005, 0,02 et 0,08 mg/kg. Les femelles traitées ont reçu une seule injection IV par jour, 7 jours par semaine, pendant au moins 14 jours et tout au long de la gestation. Les mâles traités ont reçu l'agent 5 jours par semaine pendant au moins 56 jours et jusqu'à l'accouplement. Le taux de gestation était comparable dans tous les groupes; le nombre de petits était normale avec les doses faible et intermédiaire mais nettement inférieur à la normale avec la dose élevée en raison de l'effet toxique chez la mère; une augmentation des nodules de résorption a également été notée avec la dose élevée. On n'a pas observé de signe de tératogénicité ni d'effet défavorable sur la fécondité des mâles et des femelles.

Étude d'embryotoxicité et de tératogénicité chez des rats Wistar, après administration intraveineuse : Le sufentanil a été administré par voie intraveineuse du 6^e au 15^e jour de gestation à des doses de 0, 0,005, 0,02 et 0,08 mg/kg. La mortalité maternelle a été plus élevée avec les doses intermédiaire et élevée et on a noté une baisse des taux de gestation dans ces groupes. Il n'y avait pas de différence entre les divers groupes pour ce qui est du nombre de petits, de petits nés vivants, de morts-nés ou de nodules de résorption. Une baisse du poids de naissance, attribuée à un effet toxique chez la mère, a été observée avec les doses de 0,02 et de 0,08 mg/kg. Aucune anomalie fœtale n'a été associée à l'agent.

Étude d'embryotoxicité et de tératogénicité chez des lapins New Zealand White, après administration intraveineuse : On a administré le sufentanil par voie intraveineuse à des lapines du 6^e au 18^e jour de gestation, à des doses de 0, 0,005, 0,02 et 0,08 mg/kg. La mortalité maternelle a augmenté dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. On a noté une diminution du taux de gestation dans le groupe recevant les doses élevées mais aucun effet sur le nombre moyen de petits, de petits nés vivants, de morts-nés et de nodules de résorption n'a été

observé. Le taux de survie à 24 heures a diminué de façon significative avec les doses intermédiaire et élevée. Aucune anomalie fœtale n'a été observée.

Étude d'embryotoxicité et de tératogénicité chez des rats Wistar, après administration intraveineuse

Étude de toxicité périnatale et postnatale : Le sufentanil a été administré par voie intraveineuse à des rates aux doses de 0,005, 0,02 et 0,08 mg/kg du 16^e jour de gestation jusqu'à la fin d'une période de trois semaines d'allaitement. On n'a pas noté de différence entre les groupes quant à la mortalité, au taux de gestion et à la durée de gestation. Le nombre de petits était comparable pour tous les groupes. On a observé un gain pondéral légèrement inférieur pendant la période néonatale de 3 semaines avec la dose de 0,02 mg/kg. Très peu de petits des femelles du groupe ayant reçu 0,08 mg/kg ont survécu. Le taux de survie était inférieur à la normale dans tous les groupes traités. Les expérimentateurs ont pensé que ces effets étaient dus à l'anoxie ou au décès des mères nourricières pendant la période d'allaitement. Aucune anomalie fœtale n'a été observée.

Mutagénicité : Le test du micronucléus réalisé chez 30 rates a révélé que des doses intraveineuses uniques de sufentanil s'élevant jusqu'à 80 mcg/kg ne produisaient aucune mutation de morphologie chromosomique. Le test d'activation métabolique Ames avec *Salmonella typhimurium* n'a pas non plus révélé d'effet mutagène.

RÉFÉRENCES

1. Althaus J.S., Miller E.D., Moscicki M.S., Hecker B.R., DiFazio C.A. : Central serotonin participates in MAC reduction with sufentanil. *Anesthesiology*, 1984, 61:A323.
2. Borel J.D., Bentley J.B., Gillespie T.J., Gandolfi A.J., Brown B.R.: Pharmacokinetics of intravenous sufentanil. *Anesthesiology*, 1981, 55:A251.
3. Bovill J.G., Sebel P.S., Blackburn C.L., Heykants J.: Kinetics of alfentanil and sufentanil: A comparison. *Anesthesiology*, 1981, 55: A174.
4. Bovill J.G., Sebel P.S., Blackburn C.L., Oei-Lim V., Heykants J.J.: The pharmacokinetics of sufentanil surgical patients. *Anesthesiology*, 1984, 61: 502-506.
5. Bovill J.G., Warren P.J., Schuller J.L., Van Wezel H.B., Hoeneveld M.H.: Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil anaesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesth. Analg.*, 1984, 63: 1081-1086.
6. Flacke J.W., Kripke B.K., Bloor B.C., Flack W.E., Katz P.: Intraoperative effectiveness of sufentanil, fentanyl, meperidine, or morphine in balanced anaesthesia: A double-blind study. *Anesth. Analg.*, 1983, 62: 259-260.
7. Ghoneim M.M., Dhanaraj J., Choi W.W.: Comparison of four opioid analgesics as supplements to nitrous oxide anesthesia. *Anesth. Analg.*, 1984, 63: 405-412.
8. Griesemer R.W., Moldenhauer C.C, Hug C.C. Jr., Holbrook G.W.: Sufentanil anaesthesia for aortocoronary bypass surgery: 30 mcg/kg versus 15 mcg/kg. *Anesthesiology*, 1982, 57: 148.
9. Hasenbos M.A., Gielen M.J.M., Bos J., Tielbeek E., Stanton-Hicks M.D'A., van Egmond J.: High thoracic epidural sufentanil for post-thoracotomy pain: influence of epinephrine as an adjuvant – a double-blind study. *Anesthesiology*, 1988, 69: 1017-1022.
10. Hickey P.R., Hansen D.D.: Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anaesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth. Analg.*, 1984, 63: 117-124.
11. Hill A.E., Muller B.J.: Optimum relaxant for sufentanil anaesthesia. *Anesthesiology*, 1984, 61(3A): A393.
12. Howie M.B., Martinez R.G., Lingam R.P., et coll.: Hemodynamic and catecholamine response patterns with narcotic anaesthesia during and after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1984, 61(3A): A77.
13. Khoury G.F., Estafanous F.G., Zurick A.M., Lytle B.: Sufentanil / pancuronium versus sufentanil / metocurine anaesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 1982, 57: A47.

14. Klepper I.D., Sherrill D.L., Boetger C.L., Bromage P.R.: Analgesic and respiratory effects of extradural sufentanil in volunteers and the influence of adrenaline as an adjuvant. *Br. J. Anesth.*, 1987, 59: 1147-1156.
15. McKay R.D., Varner P.D., Henricks P.L., Adams M.L., Harsh G.R.: The evaluation of sufentanil-nitrous oxide-oxygen versus fentanyl-nitrous oxide-oxygen anaesthesia for craniotomy. *Anesth. Analg.*, 1984, 63: 250.
16. Murkin J.M.: Sufentanil anaesthesia for major surgery: the multicentre Canadian clinical trial. *Can. J. Anaesth.*, 1989, 36(93): 343-349.
17. Phillips G.H.: Epidural sufentanil / bupivacaine combinations for analgesia during labor: effect of varying sufentanil doses. *Anesthesiology*, 1987, 59: 1518-1522.
18. Rosen M.A., Dailey P.A., Hugues S.C., Leicht C.H., Shnider S.M., Jackson C.E., Baker B.W., Cheek D.B., O'Connor D.E.: Epidural sufentanil for postoperative analgesia after caesarean section. *Anesthesiology*, 1988, 68: 448-454.
19. Rosow, C.: Sufentanil citrate: A new opioid analgesic for use in anaesthesia. *Pharmacotherapy*, 1984, 4:1.
20. Sebel P.S., Bovill J.G.: Cardiovascular effect of sufentanil anaesthesia: A study in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 1982, 61:115-119.
21. Smith N.T., Dec-Silver H., Sanford T.J., et coll.: EEG during high-dose fentanyl, sufentanil, or morphine-oxygen anaesthesia. *Anesth. Analg.*, 1984, 63: 386-393.
22. Stanley T.H., de Lange S., Boscoe M.J., de Bruijn N.: The influence of chronic preoperative propranolol therapy on cardiovascular dynamics and narcotic requirements during operation in patients with coronary artery disease. *Can. Anesth. Soc. J.*, 1982, 29: 319-324.
23. Stanton-Hicks M.D'A., Gielen M., Hasenbos M., Matthijssen C., Van Hetern J.A., Crul J.: High Thoracic epidural with sufentanil for post-thoracotomy pain. *Regional Anesthesia*, 1988, 13: 62-68.
24. Van der Auwera D., Verborgh C., Camu F.: Analgesic and cardiorespiratory effects of epidural sufentanil and morphine in humans. *Anesth. Analg.*, 1987, 66: 999-1003.
25. Van Steenberge A., Debroux H.C., Noorduin H.: Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind trial. *Br. J. Anaesth.*, 1987, 59: 1518-1522.
26. Verborgh C., Van der Auwera D., Noorduin H., Camu F.: Epidural sufentanil for post-operative pain relief: effects of adrenaline. *Eur. J. Anaesth.*, 1988, 5: 183-191.

27. Waldmann C.S., Wark K.J., Sebel P.S., Feneck R.D.: Hemodynamic effects of Atracurium, vecuronium and pancuronium during sufentanil anaesthesia during selective coronary artery surgery. *Anesth. Analg.*, 1985, 64: 185-304.
28. Wellwood M., Teasdale S., Ivanov J. et coll.: The effects of fentanyl and its analogues (sufentanil and alfentanil) on ventricular function. *Anesthesiology*, 1984, 61(3A: A55).
29. Gutitton J, Buronfosse T, Désage M, Lepape A, Brazier JL, and Beaune P: Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil. *Biochemical Pharmacology*, 1997, 53, 1613-1619.
30. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJJ, Guengerich FP, and Wood M: Identification of Human Liver Cytochrome P-450 3A4 as the Enzyme Responsible for Fentanyl and Sufentanil N-Dealkylation. *Anesth. Analg*, 1996, 82, p. 167-172.
31. Bartkowski RR, Goldberg ME, Huffnagle S and Epstein RH. Sufentanil Disposition: Is it affected by Erythromycin administration? *Anesthesiology*, 1993, 78, p.260-265.
32. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jan;38(1):41-57.

**VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT
EFFICACEMENT ET EN TOUTE SÉCURITÉ
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**

**^NCITRATE DE SUFENTANIL INJECTION USP
Injection de citrate de sufentanil**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Citrate de sufentanil injection USP et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements au sujet de Citrate de sufentanil injection USP.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez Citrate de sufentanil injection USP de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort.**
- **Vous pouvez éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles lorsque vous prenez Citrate de sufentanil injection USP. Ces difficultés sont moins susceptibles de se produire si vous prenez le médicament selon la posologie indiquée par votre médecin.**
- **Il ne faut jamais donner Citrate de sufentanil injection USP à quiconque, en raison des risques de décès. Si Citrate de sufentanil injection USP ne vous a pas été prescrit, le fait de prendre une dose peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris Citrate de sufentanil injection USP au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **La respiration change (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide)**
 - **Il est anormalement difficile de réconforter le bébé.**
 - **Le bébé tremble.**
 - **Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit, ou il fait de la fièvre.**

Consultez un médecin immédiatement.

- **La prise de Citrate de sufentanil injection USP avec d'autres médicaments opioïdes,**

des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

- **Citrate de sufentanil injection USP ne devrait être administré que par des personnes qualifiées dans l'utilisation de ce type de médicament.**
- **S'assurer d'avoir à sa disposition l'équipement complet de réanimation et un antagoniste des opioïdes chaque fois que Citrate de sufentanil injection USP est administré.**

À quoi sert Citrate de sufentanil injection USP?

Citrate de sufentanil injection USP est indiqué pour les usages suivants :

- Lorsque injecté dans une veine, pour produire et maintenir l'inconscience pendant une chirurgie majeure;
- Lorsque injecté dans la colonne vertébrale, pour soulager la douleur après la chirurgie et pendant le travail et l'accouchement vaginal.

Comment Citrate de sufentanil injection USP agit-il?

Citrate de sufentanil injection USP est un médicament anti-douleur à action rapide et appartient à une classe de médicaments appelés opioïdes. Il procure un soulagement de la douleur pendant une courte période de temps. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients contenus dans Citrate de sufentanil injection USP?

Ingrédients médicinaux : Citrate de sufentanil.

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour injection.

Citrate de sufentanil injection USP est offert dans les formes posologiques suivantes :

Citrate de sufentanil injection USP est disponible en ampoules de 1 mL, boîtes de 10, et en fioles à usage unique de 5 mL, boîtes de 10. **Pour usage unique.**

Ne pas utiliser Citrate de sufentanil injection USP si :

- Vous êtes allergique au sufentanil ou à tout autre ingrédient de Citrate de sufentanil injection USP.
- Vous pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres analgésiques, notamment ceux qui sont en vente libre.
- Vous présentez un asthme sévère, un trouble de la respiration ou d'autres problèmes respiratoires.
- Vous présentez un problème cardiaque.
- Vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- Vous ressentez une douleur intense dans l'abdomen.

- Vous avez un traumatisme crânien.
- Vous risquez de subir des convulsions.
- Vous souffrez d'alcoolisme.
- Vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline).
- Vous êtes sur le point de subir ou venez de subir une chirurgie.

Pour éviter les effets indésirables et utiliser correctement le médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Citrate de sufentanil injection USP. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- Vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites.
- Vous êtes atteints d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire.
- Votre pression artérielle est basse.
- Vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression.
- Vous souffrez d'une constipation chronique ou grave.
- Vous avez des problèmes avec votre thyroïde, votre glande surrénale ou votre prostate.
- Vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale graves.
- Vous souffrez de migraines.
- Vous prévoyez devenir enceinte.
- Vous prévoyez conduire une automobile ou faire fonctionner de la machinerie lourde.
- Vous êtes une personne âgée.
- Vous prenez présentement un médicament pour la douleur chronique ou un anticoagulant.
- Vous consommez beaucoup d'alcool.
- Vous consommez des médicaments autres que ceux prescrits par votre médecin.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.
- Vous avez fait une réaction allergique à ce médicament, à tout autre médicament analgésique ou à tout autre produit d'anesthésie générale.
- Vous avez subi une blessure à la tête ou vous présentez des troubles respiratoires.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : Les opioïdes peuvent être transmis à l'enfant à naître ou allaité. Citrate de sufentanil injection USP peut causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité. Votre médecin déterminera si l'utilisation de Citrate de sufentanil injection USP l'emporte sur les risques pour l'enfant à naître ou allaité.

Conduite et manipulation de machinerie : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à Citrate de sufentanil injection USP. Citrate de sufentanil injection USP peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements
- sensation de tête légère

Ces manifestations se produisent habituellement après l'ingestion de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble de la grande surrénale : Vous pouvez développer un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements;
- se sentir fatigué, faible ou étourdi;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à votre glande surrénale si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre Citrate de sufentanil injection USP.

Syndrome sérotoninergique : Citrate de sufentanil injection USP peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans la manière dont votre cerveau, vos muscles et votre système digestif fonctionnent. Vous pouvez développer le syndrome sérotoninergique si vous prenez Citrate de sufentanil injection USP avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

Mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec Citrate de sufentanil injection USP:

- Alcool. Cette catégorie comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez Citrate de sufentanil

injection USP. Cela peut entraîner les effets suivants :

- somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves
 - surdose mortelle
- autres sédatifs qui peuvent accentuer la somnolence causée par Citrate de sufentanil injection USP
 - autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
 - anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
 - médicaments utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété.
 - antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur). **Ne pas** prendre Citrate de sufentanil injection USP en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
 - médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (par exemple la schizophrénie)
 - antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
 - antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
 - médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos.
 - warfarine (par exemple le coumadin) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
 - antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
 - antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
 - antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
 - médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques (par exemple les bêta-bloquants)
 - jus de pamplemousse
 - médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
 - millepertuis

Comment prendre Citrate de sufentanil injection USP:

Citrate de sufentanil injection USP doit seulement être utilisé par un médecin dans un endroit équipé de matériel de réanimation.

Citrate de sufentanil injection USP est administré par injection.

Vous devriez vous le faire administrer:

- seulement dans un hôpital ou une clinique qui possède l'équipement de surveillance et de soutien approprié endroit.
- par un professionnel de la santé spécialement formé à l'utilisation de la voie intraveineuse anesthésiques.

Dose habituelle: Votre médecin décidera de la meilleure dose pour vous. Cela dépendra de votre âge, votre poids, votre santé, les médicaments que vous prenez actuellement et le type de chirurgie que vous avez.

Surdose :

Si vous croyez avoir trop ingéré de Citrate de sufentanil injection USP, consultez votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences ou au centre antipoison régional sur-le-champ, même si vous ne manifestez aucun symptôme.

Les signes de surdose sont entre autres les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Quels sont les effets indésirables possibles de Citrate de sufentanil injection USP?

Voici quelques effets indésirables que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Citrate de sufentanil injection USP. Si vous manifestez un effet indésirable qui n'a pas été énuméré, consultez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Bouche sèche
- Céphalées
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Sensation de légèreté
- Sudation
- Constipation
- Haute ou basse pression sanguine
- Transpiration excessive
- Sensation de bonheur intense ou d'excitation (euphorie)
- Agitations
- Pleurs
- Mal de tête
- Problèmes avec votre vision

- Apnée du sommeil (trouble du sommeil où votre respiration est interrompue pendant le sommeil)
- Douleur au site d'injection
- Fatigue
- Baisse du désir sexuel, impotence (dysfonction érectile), infertilité

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre Citrate de sufentanil injection USP.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Réaction allergique: Démangeaisons ou urticaire, gonflement du visage ou des mains, gonflement ou fourmillement dans la bouche ou la gorge, oppression thoracique, difficulté à respirer		x	
Somnolence, vertiges.		x	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier.		x	
Nausées ou vomissements sévères.		x	
Raideur dans les muscles de votre cou, de votre poitrine, de vos mains ou de vos jambes.		x	
Difficulté à respirer ou oppression thoracique.		x	
COURANT Éruption cutanée légère ou démangeaisons.	x		
Contractions ou mouvements musculaires que vous ne pouvez pas contrôler.	x		
Douleur, démangeaisons, brûlure, enflure ou boule sous la peau où l'aiguille est placée.	x		
RARE Surdosage: hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente			x

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
ou faible, somnolence extrême, sédation ou vertiges, muscles flasques/faible tonus musculaire.			
Dépression respiratoire: Respiration lente, superficielle ou faible.			x
Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			x
Blocage de l'intestin (inclusion): douleur abdominale, constipation sévère, nausée.			x
Retrait: nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration.		x	
Battement de coeur rapide, lent ou irrégulier: palpitations cardiaques.		x	
Hypertension artérielle: étourdissements, évanouissements, sensation de légèreté.	x		
Syndrome sérotoninergique: agitation ou nervosité, perte de contrôle musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée.			x

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable pénible qui n'est pas énuméré ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous invitons à signaler les effets indésirables graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de

santé.

Il existe trois moyens de déclarer un effet indésirable :

- En ligne, à **MedEffet**; <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant par l'une ou l'autre des façons :
 - Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais),
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de **MedEffet**.
(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

REMARQUE : Si vous désirez plus de renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- **Conserver Citrate de sufentanil injection USP entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.**

Élimination :

Citrate de sufentanil injection USP ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Les préparations doivent être retournées à une pharmacie pour qu'elles soient éliminées convenablement.

Pour en savoir davantage au sujet de Citrate de sufentanil injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir les renseignements d'ordonnance complets rédigés à l'intention des professionnels de la santé, incluant les renseignements sur les médicaments destinés aux consommateurs, sur le site Internet de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant (<http://www.sandoz.com>), ou en appelant au 1-800-361-3062.

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce feuillet

Dernière révision : 17 août 2018