© J-C 2008

Sufenta / Sufenta forte

NOM DU MÉDICAMENT
SUFENTA/SUFENTA *FORTE*

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
SUFENTA contient une quantité de citrate de sufentanil équivalente à 5 µg de sufentanil par ml.
SUFENTA *FORTE* contient une quantité de citrate de sufentanil équivalente à 50 µg de sufentanil par ml.

FORME PHARMACEUTIQUE
SUFENTA/SUFENTA *FORTE* est une solution aqueuse isotonique stérile, sans agent conservateur.

DONNÉES CLINIQUES
Indications thérapeutiques
SUFENTA par voie intraveineuse est utilisé à la fois en tant qu'adjuvant analgésique au protoxyde d'azote/oxygène et en tant qu'anesthésique seul chez des patients ventilés. Il convient particulièrement à des interventions plus longues et plus douloureuses qui requièrent un analgésique puissant pour aider à maintenir une bonne stabilité cardio-vasculaire.
SUFENTA PAR VOIE INTRAVEINEUSE est indiqué:
- en tant qu'analgésique d'appoint pendant l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale équilibrée.
- en tant qu'agent anesthésique destiné à l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez des patients subissant des interventions chirurgicales lourdes.

Posologie et mode d'administration
La posologie de SUFENTA sera individualisée en fonction de l'âge, du poids corporel, de l'état physique, d'un état pathologique sous-jacent, de l'utilisation d'autres médicaments et du type d'opération chirurgicale et d'anesthésie en vue. On tiendra compte de l'effet de la dose initiale pour déterminer les doses supplémentaires.
ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE
- Pour éviter une bradycardie, il est recommandé d'administrer une petite dose intraveineuse d'un anticholinergique juste avant l'induction. Du dropéridol peut être administré pour prévenir nausées et vomissements.
- *Utilisation comme analgésique d'appoint*
  Chez un patient subissant une opération chirurgicale générale, des doses de SUFENTA de 0,5-5 µg/kg produisent une analgésie intense qui réduit la réaction sympathique à la stimulation chirurgicale et qui maintient la stabilité cardio-vasculaire. La durée de l'activité dépend de la dose administrée. On peut s'attendre à ce qu'une dose de 0,5 µg/kg opère pendant une durée de 50 minutes. Des doses supplémentaires de 10-25 µg seront adaptées selon les besoins de chaque patient et selon le temps opératoire restant escompté.
- *Utilisation en tant qu'agent anesthésique*
  Utilisé à des doses de ≥ 8 µg/kg, SUFENTA provoque le sommeil et maintient un niveau d'analgésie profond lié à la dose, sans que l'on doive recourir à des agents anesthésiques supplémentaires. De plus, les réactions sympathiques et hormonales au stimulus chirurgical sont atténuées. Des doses supplémentaires de 25-50 µg suffisent généralement à maintenir la stabilité cardio-vasculaire pendant l'anesthésie.
- *Utilisation chez les personnes âgées et chez des groupes de patients spéciaux*
  Comme pour les autres opioïdes, la dose doit être réduite chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis.
- *Utilisation chez les enfants*
  L'innocuité et l'efficacité de SUFENTA par voie intraveineuse chez l'enfant de moins de 2 ans n'a été documentée que dans un nombre de cas limité. En ce qui concerne l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez l'enfant de 2-12 ans subissant une opération de chirurgie lourde, une dose anesthésique de 10-20 µg/kg administrée avec 100% d'oxygène a été utilisée.

Contre-indications
SUFENTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une intolérance connue au médicament ou à d'autres morphinomimétiques. L'utilisation intraveineuse du médicament est déconseillée pendant le travail ou avant le clampage du cordon lors d'une césarienne, en raison de la possibilité d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Voir la rubrique "Mises en garde et précautions particulières d'emploi" ainsi que "Grossesse et lactation"

Mises en garde et précautions particulières d'emploi
Comme pour tous les opioïdes puissants:
La dépression respiratoire dépend de la dose et peut être neutralisée par des antagonistes morphiniques spécifiques (naloxone), mais des administrations répétées de l'antagoniste peuvent s'avérer nécessaires, car il est possible que la dépression respiratoire se prolonge au-delà de la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Une dépression respiratoire marquée accompagne l'analgésie profonde. Elle peut persister en période postopératoire et, si SUFENTA a été administré par voie intraveineuse, elle peut même réapparaître. Par conséquent, les patients doivent rester sous surveillance adéquate. Un équipement de réanimation et des antagonistes des opiacés doivent être aisément disponibles.
Une hyperventilation en cours d'anesthésie peut altérer les réactions du patient au CO2, affectant ainsi la respiration en phase postopératoire.
Une induction de rigidité musculaire, qui peut également concerner les muscles respiratoires thoraciques, est susceptible de se produire mais peut être évitée par les mesures suivantes: injection I.V. lente (ce qui suffit habituellement pour des doses peu élevées), prémédication par des benzodiazépines et utilisation de relaxants musculaires. Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent apparaître.
Une bradycardie et éventuellement un arrêt cardiaque peuvent se produire si le patient a reçu une quantité insuffisante d'anticholinergique, ou lorsque SUFENTA est associé à des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'atropine.
Les opioïdes peuvent induire une hypotension, surtout chez des patients hypovolémiques. Des mesures appropriées pour maintenir une tension artérielle stable doivent être prises. L'utilisation d'injections bolus rapides d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise; chez de tels patients, la diminution passagère de la tension artérielle moyenne a été occasionnellement associée à une réduction de courte durée de la pression d'irrigation cérébrale. Les patients traités chroniquement par des opioïdes ou ayant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.
Il est recommandé de réduire la posologie chez les personnes âgées et chez les patients débilités. Les doses d'opioïdes doivent être ajustées avec prudence chez les patients atteints d'une des affections suivantes: hypothyroïdie non maîtrisée, pneumopathie, réserve respiratoire diminuée, alcoolisme, fonction hépatique ou rénale altérée. Ces patients exigent également un monitoring postopératoire prolongé. L'utilisation intraveineuse du médicament est déconseillée pendant le travail ou avant le clampage du cordon lors d'une césarienne, en raison de la possibilité d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Des médicaments tels que barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques, gaz halogénés et autres dépresseurs non sélectifs du SNC (p.ex. l'alcool) peuvent potentialiser la dépression respiratoire due aux narcotiques.
Lorsque des patients ont reçu de tels médicaments, la dose de SUFENTA requise sera inférieure à la normale. De même, après l'administration de SUFENTA, la dose d'autres dépresseurs du SNC doit être réduite.
Le sufentanil est métabolisé principalement par l'enzyme cytochrome humain P450 3A4. Cependant, aucune inhibition *in vivo* par l'érythromycine (un inhibiteur connu de l'enzyme cytochrome P450 3A4) n'a été observée. Bien que les données cliniques manquent, les données *in vitro* indiquent que d'autres inhibiteurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (p.ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme du sufentanil. Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou différée. L'utilisation concomitante de tels médicaments exigent une prise en charge et un suivi particulier du patient; en particulier, il peut être nécessaire de réduire la dose de SUFENTA.
Il est généralement recommandé d'arrêter la prise d'inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant toute procédure chirurgicale ou anesthésique. Toutefois, plusieurs rapports décrivent l'utilisation sans problèmes du fentanyl, un opioïde apparenté, au cours de procédures chirurgicales ou anesthésiques chez des patients traités par des inhibiteurs de la MAO.

Grossesse et lactation
Chez l'être humain, l'innocuité du sufentanil intraveineux pendant la grossesse n'a pas été établie, bien que des études effectuées chez des animaux de laboratoire n'aient pas montré d'effets tératogènes. Voir la rubrique "Données de sécurité précliniques". Comme pour d'autres médicaments, le risque possible sera mis en balance avec le bénéfice potentiel pour la patiente.
L'utilisation intraveineuse n'est pas recommandée au cours du travail. Si SUFENTA est administré malgré tout, un antidote destiné à l'enfant doit toujours être à portée de la main.
SUFENTA est excrété dans le lait maternel. On administrera SUFENTA avec prudence à la femme qui allaite.

Effets sur la capacité de conduire des véhicules et à utiliser des machines
Les patients ne peuvent conduire un véhicule ou manipuler une machine que si un délai suffisant s'est écoulé après l'administration de SUFENTA.

Effets indésirables
Données issues des essais cliniques
L'innocuité de SUFENTA/SUFENTA *FORTE* a été évaluée chez 650 sujets traités par le sufentanil dans le cadre de 6 essais cliniques. Parmi ces sujets, 78 patients ont participé à 2 essais portant sur le sufentanil administré par voie intraveineuse en tant qu'agent anesthésique pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez des sujets subissant des interventions chirurgicales majeures (pontage coronarien ou cœur ouvert). Les 572 sujets restants ont participé à 4 essais portant sur le sufentanil épidural administré en tant qu'analgésique postopératoire ou en tant qu'adjuvant analgésique à la bupivacaïne épidurale pendant le travail et la délivrance vaginale. Ces sujets ont reçu au moins 1 dose de sufentanil et ont généré des données relatives à l'innocuité. Le Tableau 1 donne un aperçu des réactions médicamenteuses indésirables signalées dans ces études par ≥ 1% des sujets traités par le sufentanil.

Tableau 1 Réactions médicamenteuses indésirables signalées par ≥ 1% des sujets traités par le sufentanil dans le cadre de 6 essais cliniques du sufentanil

Système/ Classe organique Réaction indésirable	Sufentanil (n=650) %
Affections du système nerveux	
Sédation	19,5
Tremblement néonatal	4,5
Sensation de vertige	1,4
Céphalée	1,4
Affections cardiaques	
Tachycardie	1,8
Affections vasculaires	
Hypertension	4,9
Hypotension	3,2
Pâleur	1,4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Cyanose néonatale	2,0
Affections gastro-intestinales	
Nausées	9,8
Vomissements	5,7
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Prurit	15,2
Décoloration de la peau	3,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Tiraillements musculaires (tics)	2,0
Affections du rein et des voies urinaires	
Rétention urinaire	3,2
Incontinence urinaire	1,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	1,7

Le Tableau 2 donne un aperçu des réactions médicamenteuses indésirables supplémentaires survenues chez < 1% des sujets traités par le sufentanil dans les 6 essais cliniques.

Tableau 2 Réactions médicamenteuses indésirables signalées par < 1% des sujets traités par le sufentanil dans le cadre de 6 essais cliniques du sufentanil

Système/ Classe organique Réaction indésirable
Infection et infestations
Rhinite
Affections du système immunitaire
Hypersensibilité
Affections psychiatriques
Apathie
Nervosité
Affections du système nerveux
Ataxie
Dyskinésie néonatale
Dystonie
Hyperréflexie
Hypertonie
Hypokinésie néonatale
Somnolence
Affections oculaires
Troubles visuels
Affections cardiaques
Arythmies*
Électrocardiogramme anormal
Bloc auriculoventriculaire
Bradycardie
Cyanose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Bronchospasme
Toux
Dysphonie
Hoquet
Hypoventilation
Trouble respiratoire
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés
Dermatite allergique*
Peau sèche
Hyperhidrose
Éruption de la peau
Rash néonatal
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Lombalgie
Hypotonie néonatale
Rigidité musculaire*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Frissons
Hypothermie
Diminution de la température corporelle
Douleur au site d'injection*
Réaction au site de l'injection
Douleur
Investigations
Augmentation de la température corporelle

* Réactions médicamenteuses indésirables signalées seulement dans les essais portant sur le sufentanil administré par voie intraveineuse en tant qu'agent anesthésique.

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

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100 et <1/10
Peu fréquent	≥1/1000 et <1/100
Rare	≥1/10000 et <1/1000
Très rare	<1/10000, y compris les rapports isolés

Dans le Tableau 3, les réactions médicamenteuses indésirables sont présentées par catégorie de fréquence sur la base des taux de rapports spontanés. La catégorie de fréquence intitulée "Non connu" qualifie les réactions médicamenteuses indésirables pour lesquelles aucune estimation valide du taux d'incidence ne peut être dérivée des essais cliniques.

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

Affections du système immunitaire	
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux	
Très rare	Coma, convulsions, contractions musculaires involontaires
Affections oculaires	
Très rare	Myosis
Affections cardiaques	
Très rare	Arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi)
Affections vasculaires	
Très rare	Choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Arrêt respiratoire, apnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, laryngospasme (voir aussi Contre-indications et Mises en garde et précautions particulières d'emploi)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très rare	Érythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très rare	Spasmes musculaires (voir aussi la rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

Surdosage
Signes et symptômes
Les manifestations d'un surdosage par SUFENTA sont une extension des effets pharmacologiques du médicament. Selon la sensibilité individuelle du patient, le tableau clinique sera principalement déterminé par le degré de dépression respiratoire, qui varie de la bradypnée à l'apnée.
Traitement
En cas d'hypoventilation ou d'apnée, l'administration d'oxygène s'impose et la respiration doit être assistée ou surveillée comme il convient. Un antagoniste spécifique des opiacés tel que la naloxone doit être utilisé comme indiqué pour juguler la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas l'application de contre-mesures immédiates. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste; des doses additionnelles de ce dernier peuvent par conséquent être requises. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, l'administration intraveineuse d'un inhibiteur neuromusculaire peut s'avérer nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée.
Le patient doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse; la chaleur corporelle doit être préservée et une absorption appropriée de liquide assurée. Si l'hypotension est grave ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et, le cas échéant, compensée par l'administration parentérale de liquide.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
Propriétés pharmacodynamiques
Code ATC N01AH02
Le sufentanil est un analgésique opioïde très puissant (7-10 fois plus puissant que le fentanyl chez l'homme) avec une marge de sécurité élevée (DL_{50}/DE_{50} pour le niveau d'analgésie le plus bas) chez le rat; à 25211 cette marge est plus élevée que pour le fentanyl (277) et pour la morphine (69,5).
Le sufentanil intraveineux a un déclenchement d'action rapide. Une accumulation limitée et une élimination rapide depuis les sites de dépôt tissulaire permettent un réveil rapide. La profondeur de l'analgésie est proportionnelle à la dose et peut être ajustée en fonction du niveau de douleur de la procédure chirurgicale.
Comme les autres analgésiques narcotiques, le sufentanil – en fonction de la dose et de la vitesse d'administration – peut provoquer des effets tels que rigidité musculaire, euphorie, myosis et bradycardie.
Des dosages d'histamine n'ont pas révélé de potentiel de libération d'histamine chez des patients ayant reçu SUFENTA. Tous les effets du sufentanil sont immédiatement et complètement réversibles après administration d'un antagoniste narcotique spécifique tel que la naloxone.

Propriétés pharmacocinétiques
Le sufentanil est un opioïde de synthèse doté d'effets pharmacologiques µ-agonistes.
Distribution
Dans des études comportant des doses de sufentanil intraveineux allant de 250 à 1500 µg, qui permettent un échantillonnage sanguin et des mesures du médicament pendant une longue période, les effets suivants ont été observés: des demi-vies de distribution séquentielle de 2,3-4,5 min et de 35-73 min, un V_c (volume de distribution du compartiment central) de 14,2 L, un V_{dss} (volume de distribution à l'état d'équilibre) de 344 L. Ce sont les demi-vies de distribution séquentielle et non la demi-vie terminale (allant de 4,1 h après 250 µg à 10-16 h après 500-1500 µg) qui déterminent la baisse des concentrations plasmatiques de sufentanil depuis les niveaux thérapeutiques jusqu'aux niveaux au réveil. La pharmacocinétique du sufentanil est linéaire dans l'éventail de doses étudié. La liaison aux protéines plasmatiques du sufentanil est d'environ 92,5%. La liaison aux protéines plasmatiques chez les enfants est plus faible par comparaison aux adultes et augmente avec l'âge. Chez les nouveau-nés, le sufentanil se lie environ à 80,5% aux protéines par comparaison à 88,5% chez les nourrissons et les jeunes enfants et à 91,9% chez les enfants plus âgés.
Métabolisme
Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Le sufentanil est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'enzyme du cytochrome humain P450 3A4.
Élimination
La demi-vie d'élimination terminale moyenne (intervalle) du sufentanil est de 784 (656-938) min. En raison des limites de détection de dosage, la demi-vie d'élimination du sufentanil a été significativement plus courte (240 min) après la dose de 250 µg qu'après celle de 1500 µg. La clairance plasmatique s'élève à 917 ml/min. Environ 80% de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures et 2% seulement de la dose est éliminée sous forme de médicament inchangé.

Populations particulières de patients
Insuffisance hépatique:
Le volume de distribution est légèrement augmenté et la clairance totale légèrement diminuée chez les patients cirrhotiques par comparaison aux témoins. Ceci entraîne un allongement significatif de la demi-vie d'environ 30%, ce qui justifie une période de surveillance postopératoire plus longue (voir la rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
Insuffisance rénale:
Le volume de distribution à l'état d'équilibre, la clairance totale et la demi-vie d'élimination terminale chez les patients sous dialyse et soumis à une greffe rénale ne sont pas différents de ceux observés chez les sujets témoins sains. La fraction libre du sufentanil dans cette population n'est pas différente de celle observée chez des sujets sains.

Données de sécurité précliniques
Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme dépassant suffisamment l'exposition humaine maximale, ce qui indique que la significativité de ces effets pour l'usage clinique est faible.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES
Liste des excipients
Les autres ingrédients de SUFENTA /SUFENTA *FORTE* sont le chlorure de sodium et l'eau pour injection.

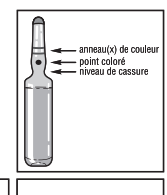
Incompatibilités
La solution injectable ne peut pas être mélangée avec d'autres produits.
Si nécessaire, SUFENTA peut être mélangé aux perfusions intraveineuses de chlorure de sodium ou de glucose. Ces dilutions sont compatibles avec les sets de perfusion en plastique. Elles doivent être utilisées dans les 24 heures suivant la préparation.

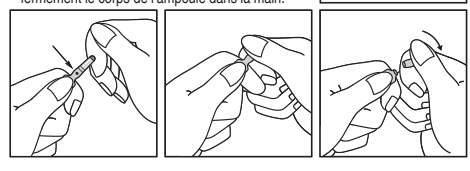
Durée de validité
Respectez la date de péremption figurant sur l'emballage extérieur.

Précautions particulières de conservation
Conserver entre 15°C et 30°C. Conserver l'ampoule dans sa boîte d'origine.
Garder hors de portée des enfants.

Nature et contenance du conditionnement
Ampoules de 2 ml et 10 ml à 5 µg/ml et ampoules de 1 ml et 5 ml à 50 µg/ml.

Instructions pour l'Utilisation/Manipulation
1. Maintenez l'ampoule entre le pouce et l'index, en laissant libre la tête de l'ampoule.
2. De l'autre main, prenez la tête de l'ampoule en plaçant l'index contre le col de l'ampoule, et le pouce sur le point coloré, en parallèle à l'(aux) anneau(x) d'identification coloré(s).
3. En gardant le pouce sur le point coloré, brisez d'un coup sec la tête de l'ampoule tout en tenant fermement le corps de l'ampoule dans la main.





DATE DE RÉVISION (PARTIELLE) DU TEXTE
Mai 2008

JANSSEN-CILAG

Manufactured by: see outer pack
for Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium