

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sufentanil hameln 5 microgrammes/ml , solution injectable/pour perfusion  
Sufentanil hameln 50 microgrammes/ml , solution injectable/pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Sufentanil hameln 5 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion :

1 ml de solution contient 5 microgrammes de sufentanil (équivalent à 7,5 microgrammes de citrate de sufentanil).

Chaque ampoule de 2 ml de solution contient 10 microgrammes de sufentanil (équivalent à 15 microgrammes de citrate de sufentanil).

Chaque ampoule de 10 ml de solution contient 50 microgrammes de sufentanil (équivalent à 75 microgrammes de citrate de sufentanil).

#### Sufentanil hameln 50 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion :

1 ml de solution contient 50 microgrammes de sufentanil (équivalent à 75 microgrammes de citrate de sufentanil).

Chaque ampoule de 1 ml de solution contient 50 microgrammes de sufentanil (équivalent à 75 microgrammes de citrate de sufentanil).

Chaque ampoule de 5 ml de solution contient 250 microgrammes de sufentanil (équivalent à 375 microgrammes de citrate de sufentanil).

Chaque ampoule de 20 ml de solution contient 1000 microgrammes de sufentanil (équivalent à 1500 microgrammes de citrate de sufentanil).

#### Excipient(s) à effet notoire :

Sufentanil hameln solution injectable/pour perfusion contient 0,15 mmol (ou 3,54 mg) de sodium par millilitre de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

La solution est transparente et incolore.

(pH 3,5 - 5,0)

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Utilisation chez les adultes

Administré par voie intraveineuse, le sufentanil est indiqué pour l'anesthésie au cours de toutes les interventions chirurgicales chez les patients avec intubation endotrachéale sous ventilation mécanique :

- en tant que composant analgésique pendant l'induction et le maintien d'une anesthésie balancée.
- en tant qu'anesthésique pendant l'induction et le maintien de l'anesthésie.

Administré par voie péridurale, le sufentanil est indiqué en tant qu'adjuvant analgésique à la bupivacaïne péridurale :

- pour le traitement postopératoire de la douleur après des interventions chirurgicales générales, thoraciques ou orthopédiques et en cas de césarienne.
- pour le traitement de la douleur pendant les contractions et l'accouchement par voie vaginale.

#### Utilisation chez les enfants

Le sufentanil par voie intraveineuse est indiqué en tant qu'analgésique pendant l'induction et/ou le maintien d'une anesthésie générale balancée chez les enfants de plus de 1 mois.

Le sufentanil par voie péridurale est indiqué chez les enfants de 1 an et plus pour le traitement postopératoire de la douleur après des interventions chirurgicales générales, thoraciques ou orthopédiques.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le sufentanil ne doit être administré que par des anesthésistes ou des médecins familiarisés avec son utilisation et ses effets ou sous leur supervision. L'administration par voie péridurale doit être effectuée par un médecin suffisamment expérimenté dans cette technique. La bonne position de l'aiguille ou du cathéter doit être vérifiée avant l'administration.

La posologie doit être déterminée au cas par cas en fonction de l'âge et du poids corporel du patient et de la situation clinique (diagnostic clinique, médicaments concomitants, procédure d'anesthésie, durée et type d'intervention). L'effet de la dose initiale doit être pris en compte pour déterminer les doses supplémentaires.

Afin d'éviter le risque de bradycardie, il est conseillé d'injecter une petite dose d'un agent anticholinergique immédiatement avant l'induction de l'anesthésie. Les nausées et vomissements peuvent être prévenus par l'administration d'un médicament antiémétique. Posologie et mode d'administration en fonction des différentes indications :

### **Administration par voie intraveineuse :**

- Posologie chez les adultes et les adolescents :

- En tant que composant analgésique dans l'anesthésie balancée induite et maintenue à l'aide de plusieurs anesthésiques :

*Dose initiale* - par injection IV lente en bolus ou par perfusion de 2 à 10 minutes : 0,5 à 2 microgrammes de sufentanil/kg de poids corporel.

La durée des effets dépend de la dose. La durée des effets d'une dose de 0,5 microgramme de sufentanil/kg de poids corporel est d'environ 50 minutes.

*Dose d'entretien* - administrée par voie IV en cas de dissipation de l'anesthésie : 10 à 50 microgrammes de sufentanil (environ 0,15 à 0,7 microgrammes/kg de poids corporel).

Phase de sevrage - pendant cette phase, la dose doit être réduite très lentement.

- En tant qu'anesthésique pendant l'induction/le maintien de l'anesthésie :

*Dose initiale* - par injection IV lente ou perfusion brève de 2 à 10 minutes : 7 à 20 microgrammes de sufentanil/kg de poids corporel.

*Dose d'entretien* - administrée par voie IV en cas de dissipation de l'anesthésie : 25 à 50 microgrammes de sufentanil (environ 0,36 à 0,7 microgrammes/kg de poids corporel).

Des doses d'entretien de l'ordre de 25 à 50 microgrammes de sufentanil sont généralement suffisantes pour maintenir un état cardiovasculaire stable pendant l'anesthésie.

Remarque :

Les doses d'entretien doivent être adaptées aux besoins de chaque patient et à la durée d'intervention restante prévue.

- Posologie chez les enfants > 1 mois :

En raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés, il est impossible de formuler des recommandations posologiques fiables. Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.

Une prémédication par un anticholinergique comme l'atropine est recommandée pour toutes les doses sauf en cas de contre-indication.

▢ Induction de l'anesthésie :

Le sufentanil peut être administré sous forme d'injection lente en bolus de 0,2 à 0,5 microgrammes/kg en 30 secondes ou plus, en association avec un anesthésique d'induction. Pour les interventions chirurgicales majeures (par ex. chirurgie cardiaque), des doses allant jusqu'à 1 microgramme/kg peuvent être administrées.

▢ Maintien de l'anesthésie chez les patients sous ventilation :

Le sufentanil peut être administré dans le cadre d'une anesthésie balancée. La posologie dépend de la dose des anesthésiques concomitants et du type et de la durée de l'intervention chirurgicale. Une dose initiale de 0,3 à 2 microgrammes/kg administrée en injection lente en bolus d'au moins 30 secondes peut éventuellement être suivie, si nécessaire, de bolus complémentaires de 0,1 à 1 microgramme/kg, sans dépasser la dose totale maximale de 5 microgrammes/kg en cas de chirurgie cardiaque.

Remarque :

Les doses d'entretien doivent être adaptées aux besoins de chaque patient et à la durée d'intervention restante prévue. Compte tenu du taux de clairance plus élevé chez les enfants, des doses supérieures ou une administration à des intervalles plus fréquents peuvent être nécessaires dans ce groupe de patients. Le sufentanil en tant qu'anesthésique unique administré sous forme de bolus n'a pas permis d'obtenir une profondeur d'anesthésie fiable et a nécessité un anesthésique adjuvant.

**Administration par voie péridurale :**

- Posologie chez les adultes :

Administration par voie péridurale en adjuvant analgésique à la bupivacaïne péridurale :

▢ Pour le traitement postopératoire de la douleur après des interventions chirurgicales générales, thoraciques ou orthopédiques et en cas de césarienne :

En peropératoire, une dose de charge peut être administrée par voie péridurale : 10 à 15 ml de bupivacaïne 0,25 % plus 1 microgramme de sufentanil/ml.

En phase postopératoire, une perfusion continue de bupivacaïne 0,175 % plus 1 microgramme de sufentanil/ml doit être administrée par voie péridurale en tant que perfusion de fond pour l'analgésie à un débit initial de 5 ml par heure et des débits adaptés individuellement de 4 à 14 ml par heure pour le maintien. Des bolus supplémentaires de 2 ml doivent être administrés à la demande du patient. Un temps de blocage de 20 minutes est recommandé.

▢ Pour le traitement de la douleur lors des contractions et de l'accouchement par voie vaginale :

L'ajout de 10 microgrammes de sufentanil à la bupivacaïne par voie péridurale (0,125 à 0,25 %) entraîne une analgésie plus longue et plus efficace. Un volume d'injection de 10 ml s'est avéré optimal. Pour un meilleur mélange, il convient tout d'abord d'aspirer le sufentanil, puis la bupivacaïne suivant le ratio souhaité.

Si nécessaire, le volume total optimal de 10 ml peut être atteint par dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. De même, deux autres injections de l'association peuvent être administrées si nécessaire. Une dose totale de 30 microgrammes de sufentanil ne doit pas être dépassée.

- Posologie chez les enfants :

Le sufentanil ne doit être administré aux enfants par voie péridurale que par des anesthésistes spécifiquement formés à l'anesthésie péridurale pédiatrique et à la prise en charge des effets dépresseurs respiratoires des opioïdes. Un équipement de réanimation approprié, notamment du matériel d'intubation et des antagonistes opioïdes, doit obligatoirement être prévu.

Les patients pédiatriques doivent être surveillés afin de détecter tout signe éventuel de dépression respiratoire pendant au moins 2 heures après l'administration de sufentanil par voie péridurale. L'utilisation de sufentanil par voie péridurale chez les patients pédiatriques n'a été documentée que dans un nombre limité de cas.

- Enfants > 1 an :

Un bolus unique de 0,25 à 0,75 microgrammes/kg de sufentanil administré en peropératoire procure un soulagement de la douleur pendant 1 à 12 heures. La durée de l'effet analgésique dépend du type d'intervention chirurgicale et de l'utilisation concomitante d'un anesthésique local de type amide par voie péridurale.

- Enfants < 1 an :

La sécurité et l'efficacité du sufentanil chez l'enfant de moins de 1 an n'ont pas encore été établies (voir également les rubriques 4.4 et 5.1).

Les données actuellement disponibles chez l'enfant de plus de 3 mois sont décrites dans la rubrique 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Aucune donnée n'est disponible chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

**Précautions posologiques spécifiques :**

En règle générale, les patients âgés et affaiblis nécessitent des doses plus faibles. La demi-vie d'élimination du sufentanil n'est pas prolongée chez les personnes âgées, mais il existe un risque accru d'irrégularités cardiovasculaires.

La dose totale proposée doit être soigneusement ajustée chez les patients présentant l'une des affections suivantes : hypothyroïdie non compensée, maladie pulmonaire, en particulier si la capacité vitale est réduite, obésité et alcoolisme. Une surveillance postopératoire prolongée de ces patients est également conseillée.

La possibilité d'une élimination réduite doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique et rénale, et la dose doit être réduite en conséquence.

Les patients recevant un traitement opioïde au long cours ou présentant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.

La durée d'utilisation dépendra de la durée prévue de l'intervention.

Le sufentanil peut être administré sous la forme d'une dose unique ou de doses répétées.

L'administration d'injections rapides en bolus doit être évitée. En cas d'administration concomitante avec un agent sédatif, les deux médicaments doivent être administrés dans des seringues séparées.

La durée de l'administration par voie péridurale dépend du développement clinique. Les données cliniques concernant une utilisation au-delà de cinq jours postopératoires ne sont pas suffisantes.

Mode d'administration

Voie intraveineuse ou péridurale.

### **4.3 Contre-indications**

L'utilisation du sufentanil est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux autres morphinomimétiques ;
- affections dans lesquelles la dépression du centre respiratoire doit être évitée ;
- porphyrie hépatique aiguë ;
- traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou traitement par des IMAO au cours des 14 derniers jours (voir rubrique 4.5) ;
- traitement concomitant par agonistes/antagonistes morphiniques (par ex. nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) ;
- utilisation par voie intraveineuse pendant les contractions ou avant le clampage du cordon ombilical lors d'une césarienne.
- Les contre-indications générales liées à l'anesthésie régionale doivent être prises en compte pour l'administration du sufentanil par voie péridurale.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Comme avec tous les analgésiques morphiniques puissants

La dépression respiratoire est proportionnelle à la dose et peut être neutralisée par des antagonistes narcotiques spécifiques (naloxone) ; une dose répétée de ces antagonistes pourrait toutefois s'avérer nécessaire car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Une analgésie profonde est associée à une dépression respiratoire marquée qui peut persister pendant la phase postopératoire, voire même réapparaître si le sufentanil a été administré par voie intraveineuse. Les patients doivent donc être étroitement surveillés. Un équipement de réanimation et des antagonistes narcotiques doivent obligatoirement être prévus. L'hyperventilation appliquée pendant l'anesthésie peut influencer sur la réponse du patient au CO<sub>2</sub>, avec des conséquences sur la respiration postopératoire.

##### Risque associé à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de Sufentanil hameln et de sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Etant donné ces risques, la prescription concomitante de ces sédatifs doit être réservée aux patients chez qui aucune autre option thérapeutique n'est possible. Si l'on décide de prescrire Sufentanil hameln en même temps que des sédatifs, la dose minimale efficace doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants au sujet de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Le sufentanil par voie intraveineuse ne doit être utilisé que les patients avec intubation endotrachéale sous ventilation mécanique.

Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent se produire.

En cas d'administration par voie péridurale, il convient d'être prudent en présence d'une dépression respiratoire ou d'une altération de la fonction respiratoire, ainsi qu'en cas de détresse fœtale. Le patient doit être étroitement surveillé pendant au moins 1 heure après chaque administration en raison du risque de survenue d'une dépression respiratoire précoce.

L'utilisation d'injections en bolus rapides d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracérébrale est altérée, car la diminution transitoire de la pression artérielle moyenne s'accompagne parfois d'une réduction passagère de la pression d'irrigation cérébrale.

Une réduction de la posologie est recommandée chez les personnes âgées et les patients affaiblis. La titration de la dose d'opioïdes doit être effectuée avec prudence chez les patients atteints de l'une des affections suivantes : hypothyroïdie non contrôlée, maladie pulmonaire, réserve respiratoire diminuée,

alcoolisme, insuffisance hépatique ou rénale. Ces patients nécessitent également un suivi postopératoire prolongé.

Les nouveau-nés devraient être particulièrement sensibles aux effets déresseurs respiratoires du sufentanil, comme c'est le cas avec les autres opioïdes. Chez les nourrissons, seules des données limitées ont été rapportées sur le sufentanil après administration par voie intraveineuse. Etant donné la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés, il existe un risque de surdosage ou de sous-dosage de sufentanil par voie intraveineuse au cours de la période néonatale. Voir également les rubriques 4.2 et 5.2. La sécurité et l'efficacité du sufentanil par voie péridurale chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas encore été établies (voir également les rubriques 4.2 et 5.1). Le rapport bénéfice/risque doit donc être soigneusement évalué avant d'utiliser le sufentanil chez les nouveau-nés et les nourrissons.

L'induction d'une rigidité musculaire pouvant également concerner les muscles respiratoires thoraciques peut se produire. Elle peut toutefois être évitée par les mesures suivantes : injection IV lente (habituellement suffisante pour les doses plus faibles), prémédication par des benzodiazépines et utilisation de myorelaxants.

Une bradycardie, et éventuellement un arrêt cardiaque, peuvent survenir si le patient a reçu une quantité insuffisante d'anticholinergique ou lorsque le sufentanil est associé à des myorelaxants non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'administration d'atropine.

Les effets tachycardiques provoqués par l'administration de pancuronium peuvent être plus importants que la bradycardie induite.

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, en particulier chez les patients hypovolémiques. Des mesures appropriées doivent être prises pour maintenir une pression artérielle stable.

#### Accoutumance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

L'administration répétée d'opioïdes peut induire une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel de Sufentanil hameln peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (demande de renouvellement trop précoce de la prescription, par exemple). Dans ce cadre, les opioïdes et médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

#### Arrêt du traitement et syndrome de sevrage

L'administrations répétée à de brefs intervalles pendant de longues périodes pourrait entraîner le développement d'un syndrome de sevrage après l'arrêt du traitement. Les symptômes suivant l'arrêt de Sufentanil hameln, notamment tachycardie, hypertension et agitation, ont été rarement signalés à l'arrêt brutal, en particulier après une administration prolongée de plus de 3 jours. Dans les cas rapportés, la ré-introduction et la diminution progressive de la perfusion a été bénéfique. L'utilisation de Sufentanil hameln chez les patients mécaniquement ventilés en soins intensifs n'est pas recommandée pendant une durée de traitement supérieure à 3 jours.

#### Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le

risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, une réduction de la dose totale des opioïdes doit être envisagée.

#### Hyperalgésie induite par les opioïdes

Comme avec les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de sufentanil, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose de sufentanil, l'arrêt du traitement par le sufentanil ou une réévaluation du traitement peuvent être indiqués.

#### Effets gastro-intestinaux

Le sufentanil, en tant qu'agoniste du récepteur opioïde  $\mu$ , peut ralentir la motilité gastro-intestinale. Par conséquent, le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque d'iléus.

Le sufentanil, en tant qu'agoniste du récepteur opioïde  $\mu$ , peut entraîner des spasmes du sphincter d'Oddi. Par conséquent, le sufentanil doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une affection des voies biliaires, y compris en cas de pancréatite aiguë.

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par millilitre de solution, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Sédatifs tels que benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4.) L'administration concomitante de benzodiazépines peut entraîner une baisse de la pression artérielle.

#### Gabapentinoïdes

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

#### Autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)

Les médicaments tels que les barbituriques, les opioïdes, les neuroleptiques, les anesthésiques généraux et d'autres dépresseurs non sélectifs du SNC (p. ex. l'alcool) peuvent augmenter l'intensité de la dépression respiratoire entraînée par les narcotiques.

Dans les cas où les patients ont reçu d'autres dépresseurs du SNC, la dose de sufentanil nécessaire peut être inférieure à la dose habituelle. L'utilisation concomitante avec le sufentanil chez les patients respirant spontanément peut augmenter le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.

#### Effet du sufentanil sur d'autres médicaments

Après l'administration de sufentanil, la dose des autres dépresseurs du SNC doit être réduite. Ceci est particulièrement important suite à une intervention chirurgicale, car l'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée qui peut persister ou réapparaître dans la phase post-opératoire. L'administration d'un dépresseur du SNC, comme une benzodiazépine, pendant cette phase peut augmenter de façon disproportionnée le risque de dépression respiratoire (voir ci-dessus).

#### Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Le sufentanil est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 humain. Aucune inhibition *in vivo* par l'érythromycine (un inhibiteur connu de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) n'a toutefois été observée. Malgré le manque de données cliniques, les données *in vitro* suggèrent que d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (par ex. le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme du sufentanil. Cela pourrait accroître le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. L'utilisation concomitante

de ces médicaments nécessite une surveillance et un suivi étroits du patient ; il peut notamment s'avérer nécessaire de réduire la dose de sufentanil.

En cas d'administration concomitante de fortes doses de sufentanil et de protoxyde d'azote, une réduction de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque est possible.

Médicaments sérotoninergiques, y compris inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :  
La co-administration de sufentanil avec un agent sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, pouvant menacer le pronostic vital. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ne doivent être ni pris dans les deux semaines précédant l'administration de Sufentanil hameln ni simultanément.

L'administration concomitante de sufentanil et de vécuronium ou de suxaméthonium peut entraîner l'induction d'une bradycardie, en particulier si le pouls est déjà lent (par ex. chez les patients sous inhibiteurs calciques ou  $\beta$ -bloquants). Il est donc conseillé de réduire la dose de l'un ou des deux médicaments de manière appropriée.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Si la sécurité de l'administration par voie intraveineuse de sufentanil chez la femme enceinte n'a pas été établie, les études effectuées chez l'animal n'ont toutefois pas mis en évidence d'effet tératogène. Comme avec d'autres médicaments, les risques doivent être évalués par rapport au bénéfice potentiel pour la patiente.

Le sufentanil pénètre rapidement dans le placenta humain, augmentant de façon linéaire à mesure que la concentration maternelle augmente. Un rapport de 0,81 a été déterminé pour le rapport concentration veineuse ombilicale/concentration veineuse maternelle.

L'utilisation intraveineuse du sufentanil pendant les contractions ou avant le clampage du cordon ombilical pendant une césarienne est déconseillée en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né, contrairement à l'utilisation par voie péridurale pendant les contractions.

Des études cliniques contrôlées menées pendant les contractions ont montré que le sufentanil utilisé en adjuvant de la bupivacaïne péridurale à des doses totales allant jusqu'à 30 microgrammes, n'a pas d'effet délétère sur la mère ou le nouveau-né. Après l'administration par voie péridurale d'une dose totale ne dépassant pas 30 microgrammes, des concentrations plasmatiques moyennes de 0,016 ng/ml ont été détectées dans la veine ombilicale. Il convient de toujours avoir à sa disposition un antidote pour l'enfant.

##### Allaitement

Le sufentanil est excrété dans le lait maternel. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/d'éviter le traitement par sufentanil doit être prise en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme. L'allaitement peut être repris 24 heures après la dernière utilisation de sufentanil.

##### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets du sufentanil sur la fertilité. Des études chez le rat ont révélé une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les patients ne peuvent conduire des véhicules ou utiliser des machines que si un laps de temps suffisant s'est écoulé depuis l'administration du sufentanil. Le patient ne doit pas rentrer chez lui seul, et il doit lui être conseillé d'éviter la consommation d'alcool.

#### **4.8 Effets indésirables**

La sécurité du sufentanil a été évaluée chez 650 patients traités par sufentanil dans le cadre de 6 études cliniques. Parmi ces patients, 78 ont participé à 2 études sur le sufentanil administré par voie intraveineuse en tant qu'anesthésique pour l'induction et le maintien de l'anesthésie en cas d'interventions chirurgicales majeures (pontage coronaire ou opération à cœur ouvert). Les 572 autres patients ont participé à 4 études sur le sufentanil administré par voie péridurale en tant qu'analgésique postopératoire, ou en tant qu'analgésique adjuvant à la bupivacaïne par voie péridurale pendant les contractions et l'accouchement par voie vaginale. Ces patients ont reçu au moins 1 dose de sufentanil et ont permis d'obtenir des données de sécurité. D'après les données de sécurité groupées issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 5\%$ ) étaient les suivants (avec le % d'incidence) : sédation (19,5), prurit (15,2), nausées (9,8) et vomissements (5,7).

Le tableau suivant, qui inclut les effets indésirables (EI) mentionnés ci-dessus, présente les EI rapportés avec l'utilisation du sufentanil dans le cadre des études cliniques et après sa mise sur le marché. Les catégories de fréquence utilisées reposent sur la convention suivante :

Très fréquent :	( $\geq 1/10$ )
Fréquent :	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Peu fréquent :	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Rare :	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Très rare :	(< 1/10 000)
Fréquence indéterminée :	(ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Catégories de fréquence	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	Peu fréquent :	Rhinite
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent :	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée :	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent :	Apathie, nervosité
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent :	Sédation
	Fréquent :	Tremblements néonataux, étourdissements, céphalées
	Peu fréquent :	Mouvements musculaires peropératoires Ataxie, dyskinésie néonatale, dystonie, hyperréflexie, hypertonie, hypokinésie néonatale, somnolence
	Fréquence indéterminée :	Mouvements tonico-cloniques (contractions musculaires involontaires), euphorie, vertiges, coma, convulsions
<b>Affections oculaires</b>	Peu fréquent :	Troubles visuels
	Fréquence indéterminée :	Myosis
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent :	Tachycardie
	Peu fréquent :	Bloc auriculoventriculaire, cyanose, bradycardie, arythmies,

	Fréquence indéterminée :	anomalies de l'électrocardiogramme, asystole  Arrêt cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent :	Hypertension, hypotension, pâleur
	Fréquence indéterminée :	Choc
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent :	Cyanose néonatale
	Peu fréquent :	Bronchospasme, hypoventilation, dysphonie, toux, hoquet, troubles respiratoires
	Fréquence indéterminée :	Arrêt respiratoire, apnées, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, laryngospasme
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent :	Nausées, vomissements
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent :	Prurit
	Fréquent :	Coloration anormale de la peau
	Peu fréquent :	Dermatite allergique, hyperhidrose, éruption cutanée, éruption cutanée néonatale, sécheresse cutanée
	Fréquence indéterminée :	Erythème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent :	Secousses musculaires
	Peu fréquent :	Douleurs dorsales, hypotonie néonatale, rigidité musculo-squelettique (y compris rigidité de la paroi thoracique)
	Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquent :	Rétention urinaire, incontinence urinaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent :	Pyrexie
	Peu fréquent :	Frissons, hypothermie, diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, douleur

Population pédiatrique

Chez les enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient être les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---------------------------------------------

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## 4.9 Surdosage

### Signes et symptômes

Le surdosage de sufentanil se manifeste par un prolongement de la durée de ses effets pharmacologiques. En fonction de la sensibilité individuelle, le tableau clinique est essentiellement déterminé par le degré de dépression respiratoire, qui varie de la bradypnée à l'apnée.

En raison des propriétés pharmacologiques du sufentanil, cette dépression respiratoire peut survenir aux doses thérapeutiques recommandées (voie IV : > 0,3 microgrammes/kg de poids corporel).

Le sufentanil étant administré dans des conditions contrôlées, une prise en charge appropriée de ces symptômes doit être assurée.

### Traitement

En présence d'hypoventilation ou d'apnée, de l'oxygène doit être administré et la respiration être assistée ou contrôlée selon les indications. Un antagoniste narcotique spécifique tel que la naloxone doit être utilisé selon les indications afin de contrôler la dépression respiratoire. Ceci n'exclut pas l'utilisation d'autres mesures préventives plus immédiates. Etant donné que la dépression respiratoire peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste, il est possible que des doses supplémentaires de ce dernier soient requises.

Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, l'administration par voie intraveineuse d'un curarisant peut s'avérer nécessaire pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite ; la température corporelle et un apport liquidien adéquat doivent être maintenus. En cas d'hypotension sévère ou persistante, la possibilité d'une hypovolémie doit être envisagée. Si celle-ci est confirmée, elle devra être contrôlée par l'administration appropriée de liquide par voie parentérale.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques ; anesthésiques opioïdes, code ATC : N01AH03

Le sufentanil, un analgésique opioïde très puissant, est un  $\mu$ -agoniste spécifique qui présente une affinité 7 à 10 fois supérieure pour les récepteurs  $\mu$  que le fentanyl. Le sufentanil a un effet analgésique nettement plus puissant que le fentanyl. De même, avec le sufentanil, la stabilité hémodynamique et un apport en oxygène du myocarde suffisant sont maintenus. Les effets maximaux sont atteints en quelques minutes après l'administration intraveineuse. Les études pharmacologiques rapportent une stabilité cardiovasculaire et des tracés EEG similaires à ceux observés avec le fentanyl. Le sufentanil n'entraîne pas de libération d'histamine et aucun effet immunosuppresseur ou hémolytique n'a été observé. Comme avec les autres opioïdes, le sufentanil peut provoquer une bradycardie par le biais d'effets possibles sur le noyau vagal central. L'élévation de la fréquence cardiaque induite par le pancuronium n'est pas réduite par le sufentanil ou l'est seulement partiellement.

Le sufentanil présente un indice de sécurité élevé ( $DL_{50}/DE_{50}$  pour le grade d'analgésie le plus faible) chez le rat. À 25 211, cet indice est supérieur à celui du fentanyl (277) ou de la morphine (69,5). L'accumulation limitée dans les compartiments de stockage et l'élimination rapide de ceux-ci permettent une récupération rapide. La profondeur de l'analgésie est dose-dépendante et peut être adaptée, le cas échéant, au niveau de la douleur pendant l'intervention chirurgicale.

Plusieurs effets provoqués par le sufentanil (notamment la dépression respiratoire) peuvent être éliminés par l'administration d'un antagoniste tel que la naloxone.

### Population pédiatrique

#### Administration par voie péridurale

En moyenne, l'analgésie a débuté et a duré respectivement  $3,0 \pm 0,3$  minutes et  $198 \pm 19$  minutes après l'administration par voie péridurale de 0,75 microgrammes/kg de sufentanil à 15 enfants de 4 à 12 ans.

Le sufentanil par voie péridurale a été administré uniquement à un nombre limité d'enfants de 3 mois à 1 an sous forme d'un bolus unique de 0,25 à 0,75 microgramme/kg pour le contrôle de la douleur postopératoire.

Chez les enfants de plus de 3 mois, une dose de 0,1 microgramme/kg de sufentanil en bolus par voie péridurale suivie d'une perfusion par voie péridurale de 0,03 à 0,3 microgramme/kg/heure associée à un anesthésique local de la classe des amides a procuré chez les patients une analgésie postopératoire efficace jusqu'à 72 heures après une chirurgie sous-ombilicale.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les résultats des études utilisant des doses intraveineuses de 250 à 1 500 microgrammes de sufentanil, dans le cadre desquelles des prélèvements sanguins et la mesure des concentrations sériques étaient possibles sur des périodes prolongées, ont été les suivants :

Demi-vies de distribution : de 2,3 à 4,5 minutes et de 35 à 73 minutes ; demi-vie d'élimination terminale moyenne (fourchette) : 784 (656 à 938) minutes ; volume de distribution dans le compartiment central : 14,2 litres ; volume de distribution à l'état d'équilibre : 344 litres et taux de clairance : 917 ml/minute.

En raison de la limite de détection méthodologique, la demi-vie d'élimination après la dose de 250 microgrammes était significativement plus courte (240 minutes) qu'après la dose de 500 à 1 500 microgrammes (10 à 16 heures).

C'est la demi-vie de distribution, plutôt que la demi-vie d'élimination, qui détermine la diminution des concentrations plasmatiques de la fourchette thérapeutique à subthérapeutique. Le sufentanil a présenté une pharmacocinétique linéaire dans la fourchette de doses étudiées.

Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Environ 80 % de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures et seulement 2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du sufentanil est de 92,5 %.

De très faibles concentrations de sufentanil ont été détectées dans le plasma après l'administration de 3 à 30 microgrammes de sufentanil par voie péridurale chez des volontaires sains ou des parturientes. Le sufentanil a également été détecté dans le sang ombilical.

Les concentrations plasmatiques maximales de sufentanil sont atteintes dans les 10 minutes suivant l'administration par voie péridurale et sont 4 à 6 fois inférieures à celles obtenues après l'administration par voie intraveineuse. L'ajout d'épinéphrine (50 à 75 microgrammes) diminue la vitesse initiale d'absorption du sufentanil de 25 à 50 %.

### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez les enfants sont limitées.

#### *Administration par voie intraveineuse*

La liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez les enfants que chez les adultes et augmente avec l'âge. Chez les nouveau-nés, la liaison du sufentanil aux protéines est d'environ 80,5 %, contre 88,5 % chez les nourrissons, 91,9 % chez les enfants et à 92,5 % chez les adultes.

Après l'administration d'un bolus intraveineux de sufentanil de 10 à 15 microgrammes/kg à des patients pédiatriques subissant une chirurgie cardiaque, la pharmacocinétique du sufentanil peut être décrite comme une courbe tri-exponentielle, comme celle observée chez les adultes (Tableau 1). La clairance normalisée par rapport au poids corporel s'est avérée plus élevée chez les nourrissons et les enfants que chez les adolescents, chez qui les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez les adultes. Chez les nouveau-nés, la clairance était significativement réduite et présentait une grande variabilité (intervalle de 1,2 à 8,8 ml/min/kg et une seule valeur déviante de 21,4 ml/min/kg). Chez les nouveau-nés, le volume de distribution à l'état d'équilibre était plus élevé et la demi-vie d'élimination plus longue. Les différences pharmacodynamiques dues à des différences au niveau des paramètres pharmacocinétiques peuvent être plus importantes si la fraction non liée est prise en compte.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques moyens du sufentanil chez les enfants après l'administration de 10 à 15 microgrammes/kg de sufentanil sous la forme d'un bolus intraveineux unique (N = 28)

Groupe d'âge	N	V <sub>dss</sub> (l/kg) Moyenne (± ET)	T <sub>1/2β</sub> (min) Moyenne (± ET)	Cl (ml/kg/min) Moyenne (± ET)
Nouveau-nés (0 à 30 jours)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Nourrissons (1 à 23 mois)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Enfants (3 à 11 ans)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescents (13 à 18 ans)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = clairance, normalisée en fonction du poids corporel ; N = nombre de patients inclus dans l'analyse ; ET = écart-type ; T<sub>1/2β</sub> = demi-vie d'élimination ; V<sub>dss</sub> = volume de distribution à l'état d'équilibre. Les tranches d'âges mentionnées concernent les enfants étudiés.

#### Administration par voie péridurale

Après l'administration par voie péridurale de 0,75 microgramme/kg de sufentanil à 15 enfants de 4 à 12 ans, les concentrations plasmatiques mesurées 30, 60, 120 et 240 min après l'injection ont varié de 0,08 ± 0,01 à 0,10 ± 0,01 ng/ml.

Chez 6 enfants âgés de 5 à 12 ans ayant reçu un bolus de sufentanil de 0,6 microgramme/kg suivi d'une perfusion par voie péridurale continue contenant 0,08 microgramme/kg/h de sufentanil et 0,2 mg/kg/h de bupivacaïne pendant 48 h, les concentrations maximales ont été atteintes environ 20 min après l'injection du bolus et ont varié d'une concentration située en dessous de la limite de détection (< 0,02 ng/ml) à 0,074 ng/ml.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets sur la reproduction (diminution de la fertilité, effets embryotoxiques, effets fœtotoxiques, taux de mortalité néonatale) ont été observés chez le rat et le lapin uniquement après l'administration de doses toxiques chez la mère (2,5 fois la dose recommandée chez l'homme pendant 10 à 30 jours). Aucun effet tératogène n'a été rapporté.

Aucune étude à long terme sur le potentiel cancérogène du sufentanil chez l'animal n'a été publiée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparation injectables

## **6.2 Incompatibilités**

Le citrate de sufentanil est physiquement incompatible avec le diazépam, le lorazépam, le phénobarbital sodique, la phénytoïne sodique et le thiopental sodique.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Durée de conservation en cours d'utilisation

Le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture.

Durée de conservation après dilution

Le produit dilué conserve sa stabilité chimique et physique (voir rubrique 6.6) pendant 72 heures à une température comprise entre 20 et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoule (verre incolore de type I)

Sufentanil hameln 5 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion :

Emballage d'origine contenant 5 ampoules de 2 ml de solution

Emballage d'origine contenant 10 ampoules de 2 ml de solution

Emballage d'origine contenant 5 ampoules de 10 ml de solution

Emballage d'origine contenant 10 ampoules de 10 ml de solution

Sufentanil hameln 50 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion :

Emballage d'origine contenant 5 ampoules de 1 ml de solution

Emballage d'origine contenant 10 ampoules de 1 ml de solution

Emballage d'origine contenant 5 ampoules de 5 ml de solution

Emballage d'origine contenant 10 ampoules de 5 ml de solution

Emballage d'origine contenant 5 ampoules de 20 ml de solution

Emballage d'origine contenant 10 ampoules de 20 ml de solution

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant d'être administré, le produit doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules, de dommages au récipient ou de tout signe visible de détérioration. La solution doit être éliminée si l'un de ces défauts est observé.

Pour la perfusion, le produit peut être mélangé à une solution de lactate de Ringer, de NaCl à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %). Pour l'utilisation par voie péridurale, le produit peut être mélangé à une solution de NaCl à 9 mg/ml (0,9 %) et/ou de bupivacaïne.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Allemagne

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sufentanil hameln 5 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion:  
Ampoules 2 ml : BE598791  
Ampoules 10 ml : BE598800

Sufentanil hameln 50 microgrammes/ml, solution injectable/pour perfusion:  
Ampoules 1 ml : BE598817  
Ampoules 5 ml : BE598826  
Ampoules 20 ml : BE598835

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 21.04.2022  
Date de dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 02/2023.