

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sufentanil Kalceks 5 microgrammes/ml solution injectable/pour perfusion
Sufentanil Kalceks 50 microgrammes/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sufentanil Kalceks **5 microgrammes/ml**

Chaque ml de solution contient 5 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

2 ml de solution contient 10 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

10 ml de solution contient 50 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

Sufentanil Kalceks **50 microgrammes/ml**

Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

5 ml de solution contient 250 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

10 ml de solution contient 500 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

20 ml de solution contient 1000 microgrammes de sufentanil sous forme de citrate de sufentanil.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient 3,54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution claire, incolore, exempte de particules visibles.

pH de la solution compris entre 3,5 et 6,0

Osmolalité 270-310 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez l'adulte

L'administration *intraveineuse* de sufentanil est indiquée pour l'anesthésie au cours de toutes les procédures chirurgicales chez les patients avec intubation endotrachéale recevant une ventilation mécanique :

- comme composant analgésique pendant l'induction et le maintien d'une anesthésie balancée ;
- comme agent anesthésique pour l'induction et le maintien de l'anesthésie.

En cas d'administration *péridurale*, le sufentanil est indiqué comme agent analgésique complémentaire à la bupivacaïne péridurale :

- pour le traitement postopératoire de la douleur après une chirurgie générale, thoracique et orthopédique et une césarienne ;
- pour le traitement de la douleur pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale.

Chez l'enfant

En administration *intraveineuse*, le sufentanil est indiqué en tant qu'agent analgésique pour l'induction et/ou l'entretien d'une anesthésie générale balancée chez l'enfant de plus d'un mois.

En administration *péridurale*, le sufentanil est indiqué pour l'analgésie post-opératoire suite à une intervention de chirurgie générale, thoracique ou orthopédique chez l'enfant de plus d'un an.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le sufentanil ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle. L'administration péridurale doit être effectuée par un médecin suffisamment expérimenté dans la technique d'application péridurale. La position correcte de l'aiguille ou du cathéter doit être vérifiée avant l'administration.

La posologie doit être individualisée dans chaque cas en fonction de l'âge et du poids corporel du patient et de la situation clinique (diagnostic clinique, autres médicaments, procédure anesthésique, durée et type d'intervention chirurgicale). 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 les vomissements peuvent être prévenus par l'administration d'un médicament antiémétique. En fonction des différentes indications, l'administration et la posologie sont les suivantes.

Posologie

Voie intraveineuse

- Chez l'adulte

Comme composant analgésique dans l'anesthésie balancée induite et maintenue à l'aide d'anesthésiques multiples

Dose initiale : en bolus IV lent ou en perfusion sur 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 est d'environ 50 minutes.

Dose d'entretien : administrée par voie IV à la suite de signes d'allègement de l'anesthésie : 10 à 50 microgrammes de sufentanil (environ 0,15 à 0,7 microgramme/kg).

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

Comme agent anesthésique pour l'induction/entretien de l'anesthésie

Dose initiale : injection IV lente ou perfusion courte sur 2 à 10 minutes : 7 à 20 microgrammes de sufentanil/kg.

Dose d'entretien : administrée par voie IV à la suite de signes d'allègement de l'anesthésie : 25 à 50 microgrammes de sufentanil (environ 0,36 à 0,7 microgramme/kg). Des doses d'entretien de l'ordre de 25 à 50 microgrammes de sufentanil sont généralement suffisantes pour le maintien d'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.

- Population pédiatrique

Enfants ≤ 1 mois (nouveau-nés)

En raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés, aucune recommandation de posologie fiable ne peut être donnée. Voir également les sections 4.4 et 5.2.

Posologie chez l'enfant > 1 mois

Une prémédication avec un anticholinergique tel que l'atropine est recommandée pour toutes les posologies, sauf contre-indication.

Induction de l'anesthésie

Le sufentanil peut être administré sous la forme d'une injection lente en bolus de 0,2 à 0,5 microgramme/kg pendant 30 secondes ou plus, en association avec un agent d'induction anesthésique. Pour une chirurgie majeure (par exemple, chirurgie cardiaque), des doses allant jusqu'à 1 microgramme/kg peuvent être administrées.

Entretien de l'anesthésie chez les patients ventilés

Le sufentanil peut être administré dans le cadre d'une anesthésie balancée. La posologie dépend de la dose des agents anesthésiques concomitants, du type et de la durée de l'intervention. Une dose initiale de 0,3 à 2 microgrammes/kg, administrée par injection en bolus lent pendant au moins 30 secondes, peut être suivie de bolus supplémentaires de 0,1 à 1 microgramme/kg selon les besoins jusqu'à un maximum total de 5 microgrammes/kg en 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 plus élevées ou une administration à des intervalles plus fréquents peuvent être nécessaires pour ce groupe de patients. Le sufentanil en tant qu'anesthésique unique administré sous forme de bolus n'a pas fourni une profondeur fiable de l'anesthésie et a nécessité un médicament anesthésique adjuvant.

Voie péridurale

- Chez l'adulte

Administration péridurale comme agent analgésique supplémentaire à la bupivacaïne par voie péridurale :

Pour le traitement postopératoire de la douleur après une chirurgie générale, thoracique et orthopédique et une 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.

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

Pour le traitement de la douleur pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale

L'ajout de 10 microgrammes de sufentanil en association avec la bupivacaïne par voie péridurale (0,125-0,25 %) permet d'obtenir une analgésie plus durable et de meilleure qualité. Un volume d'injection de 10 ml s'est avéré optimal. Pour un meilleur mélange, il convient de prélever d'abord le sufentanil, puis la bupivacaïne dans le rapport 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 %. Si nécessaire, deux autres injections de l'association peuvent être administrées. La dose totale de 30 microgrammes de sufentanil ne doit pas être dépassée.

- Population pédiatrique

Le sufentanil ne doit être administré par voie péridurale à des enfants que par des médecins anesthésistes spécialement formés à l'anesthésie péridurale de l'enfant et à la prise en charge des effets dépresseurs respiratoires des opioïdes. Le matériel de réanimation nécessaire, incluant du matériel d'intubation ainsi que des antimorphiniques, doit être rapidement disponible.

Après une administration péridurale de sufentanil chez l'enfant, les signes de dépression respiratoire doivent être surveillés pendant au moins 2 heures.

L'utilisation péridurale de sufentanil chez l'enfant n'est documentée que par un faible nombre de cas.

Enfants > 1 an

Une dose bolus unique de 0,25 à 0,75 microgramme/kg administrée au cours d'un acte chirurgical procure un effet analgésique durant 1 à 12 heures. La durée de l'effet analgésique est influencée par le type d'intervention chirurgicale et par 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 âgé de moins d'un an n'ont pas encore été établies (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

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

Populations particulières

En règle générale, les patients âgés et affaiblis auront besoin de 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'un des troubles suivants : 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 chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou rénale, et la dose doit être réduite en conséquence.

Les patients recevant un traitement opioïde à long terme ou ayant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.

La durée d'utilisation dépendra de la durée opératoire prévue.

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse ou péridurale.

Le sufentanil peut être administré en dose unique ou en doses répétées.

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

Pour les instructions relatives à la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres opioïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles dans lesquels la dépression du centre respiratoire doit être évitée.
- Porphyrurie hépatique aiguë.

- Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou leur utilisation au cours des 14 derniers jours (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant par des antagonistes-agonistes mixtes de la morphine (par exemple nalbuphine, buprénorphine, pentazocine).
- Utilisation intraveineuse durant l'accouchement ou avant le clampage du cordon ombilical lors d'une césarienne.
- Les contre-indications générales liées à l'anesthésie locale doivent être prises en compte pour l'administration péridurale de sufentanil.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les opioïdes puissants, la dépression respiratoire est liée à la dose et peut être inversée par des antagonistes opioïdes spécifiques (naloxone), mais une dose répétée de ces derniers peut être nécessaire car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Une dépression respiratoire marquée accompagne une analgésie profonde. Elle peut persister dans la période postopératoire, et si du sufentanil a été administré par voie intraveineuse, elle peut même réapparaître. Par conséquent, les patients doivent rester sous une surveillance appropriée. Du matériel de réanimation et des antagonistes aux opiacés doivent être rapidement disponibles. L'hyperventilation pendant l'anesthésie peut modifier les réponses du patient au CO₂, ce qui affecte la respiration en postopératoire.

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés.

L'utilisation concomitante de Sufentanil Kalceks et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire Sufentanil Kalceks en concomitance avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible.

Les patients doivent être suivis de près pour détecter les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils soient conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

L'administration répétée d'opioïdes peut développer une tolérance, une dépendance physique et psychologique ainsi qu'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO).

L'abus ou le mésusage intentionnel de Sufentanil Kalceks 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 l'utilisation 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 (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de comportement de recherche compulsive du produit (demandes 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 Kalceks, 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 Kalceks chez les patients mécaniquement ventilés en soins intensifs n'est pas recommandée pendant une durée de traitement supérieure à 3 jours.

Les recommandations suivantes sont données :

- La dose de sufentanil ne doit pas être plus élevée que nécessaire.
- Réduire la dose lentement sur une période de plusieurs jours.
- Administrer de la clonidine, si nécessaire, pour supprimer les symptômes de sevrage.

Troubles respiratoires du sommeil

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles respiratoires du sommeil, y compris une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie nocturne. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients atteints d'ACS, envisager une diminution de la posologie totale d'opioïdes.

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 μ , peut ralentir la motilité gastro-intestinale. Par conséquent, le Sufentanil Kalceks doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque d'iléus.

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

Autres

Le sufentanil par voie intraveineuse ne doit être utilisé que chez les patients ayant subi une intubation endotrachéale et recevant une ventilation mécanique.

En cas d'administration péridurale, la prudence s'impose en présence d'une dépression respiratoire ou d'une fonction respiratoire compromise et en cas de détresse fœtale. Le patient doit être étroitement surveillé pendant au moins une heure après chaque dose, car une dépression respiratoire précoce peut survenir.

L'utilisation par injections de bolus rapides d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise ; chez ces patients, la diminution transitoire de la pression artérielle moyenne a parfois été accompagnée d'une réduction de courte durée de la pression de perfusion cérébrale.

Il est recommandé de réduire la posologie chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis. Les opioïdes doivent être titrés avec prudence chez les patients présentant l'une des conditions suivantes : hypothyroïdie non contrôlée, maladie pulmonaire, réserve respiratoire diminuée, alcoolisme, altération de la fonction hépatique ou rénale. Ces patients nécessitent également une surveillance postopératoire prolongée.

On s'attend à ce que les nouveau-nés soient particulièrement sensibles aux effets déresseurs respiratoires du sufentanil, comme c'est le cas avec les autres opioïdes. Chez les nourrissons, seules des données limitées sur le sufentanil après administration intraveineuse ont été rapportées. En raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés, il existe un risque de surdosage ou de sous-dosage de sufentanil intraveineux pendant la période néonatale. Voir également les sections 4.2 et 5.2. La sécurité et l'efficacité du sufentanil péridural chez les enfants de moins d'un an n'ont pas encore été établies (voir également rubriques 4.2 et 5.1). Ainsi, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant d'utiliser le sufentanil chez les nouveau-nés et les nourrissons.

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

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

Myasthénie grave : le sufentanil peut provoquer une rigidité musculaire après administration IV, indiquant l'utilisation de myorelaxants. Par conséquent, le sufentanil ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de myasthénie grave, car l'utilisation de myorelaxants est inappropriée chez ces patients.

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

Les effets tachycardiques provoqués par l'administration de pancuronium peuvent dépasser la bradycardie induite.

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

Excipients

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml de solution, ce qui équivaut à 0,18 % 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

Un traitement concomitant avec des antagonistes-agonistes mixtes de la morphine (par exemple nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Médicaments sérotoninergiques, y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'administration concomitante de sufentanil et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant mettre en danger la vie du patient. Les IMAO ne doivent pas être pris dans les 2 semaines précédant ou en même temps que l'administration du sufentanil (voir rubrique 4.3).

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.

Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le système nerveux central (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.

Autres dépresseurs du SNC

Les médicaments tels que les barbituriques, les opioïdes, les agents antipsychotiques, les anesthésiques généraux et d'autres dépresseurs non sélectifs du SNC (par exemple, l'alcool) peuvent potentialiser la dépression respiratoire des opioïdes.

Lorsque les patients ont reçu d'autres dépresseurs du SNC, la dose de sufentanil nécessaire peut être inférieure à la dose habituelle. L'utilisation concomitante de sufentanil chez des patients à respiration

spontanée 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 médicaments déprimeurs du SNC doit être réduite. Ceci est particulièrement important après une intervention chirurgicale, car une analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée, qui peut persister ou réapparaître dans la période postopératoire. L'administration d'un déprimeur du SNC, tel qu'une benzodiazépine, pendant cette période 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'enzyme 3A4 du cytochrome P450 humain. Cependant, aucune inhibition *in vivo* par l'érythromycine (un inhibiteur connu de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450) n'a été observée. Bien que les données cliniques fassent défaut, les données *in vitro* suggèrent que d'autres inhibiteurs puissants de l'enzyme du cytochrome P450 3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir) peuvent inhiber le métabolisme du sufentanil. Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. L'utilisation concomitante de tels médicaments nécessite une attention et une observation particulières du patient ; en particulier, il peut être nécessaire de diminuer la dose de sufentanil.

Si de fortes doses de sufentanil et de protoxyde d'azote sont administrées de façon concomitante, il peut y avoir une réduction de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque.

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 exemple chez les patients recevant des inhibiteurs calciques ou des bêta-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

La sécurité du sufentanil intraveineux pendant la grossesse n'a pas été établie, bien que des études chez l'animal n'aient pas démontré d'effets tératogènes. Comme pour tout autre médicament, le risque doit être évalué par rapport aux bénéfices potentiels pour la patiente.

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

L'utilisation intraveineuse pendant l'accouchement ou avant le clampage du cordon ombilical lors d'une césarienne est contre-indiquée en raison de la possibilité de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Ceci contraste avec l'utilisation péridurale pendant l'accouchement.

Des études cliniques contrôlées menées pendant l'accouchement ont montré que l'association de sufentanil (à la dose totale maximale de 30 microgrammes) et de bupivacaïne par voie péridurale n'a pas d'effet néfaste sur la mère ou le nouveau-né. Après administration péridurale d'une dose totale ne dépassant pas 30 microgrammes, des concentrations plasmatiques moyennes de 0,016 nanogrammes/ml ont été détectées dans la veine ombilicale. Un antidote pour l'enfant doit toujours être à portée de main.

Allaitement

Le sufentanil est excrété dans le lait maternel. Il faut décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le sufentanil en tenant compte du bénéfice de l'allaitement 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

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du sufentanil sur la fertilité. Des études chez le rat ont révélé une réduction 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

Sufentanil Kalceks a une influence majeure sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Les patients ne peuvent conduire ou utiliser une machine que si un délai suffisant s'est écoulé après l'administration de sufentanil. Le patient ne doit pas être renvoyé chez lui sans être accompagné, et il doit lui être conseillé d'éviter la consommation d'alcool.

4.8 Effets indésirables

La tolérance de sufentanil a été évaluée chez 650 patients traités par du sufentanil, au cours de 6 essais cliniques. Parmi ces patients, 78 ont participé à deux études au cours desquelles le sufentanil était administré par voie intraveineuse pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez les patients subissant une chirurgie majeure (pontage coronarien ou opération à cœur ouvert). Les 572 autres patients ont participé à 4 études au cours desquelles le sufentanil était administré par voie péridurale comme analgésique post-opératoire ou comme analgésique adjuvant à la bupivacaïne par voie péridurale au cours du travail et de l'accouchement. Ces patients ont reçu au moins une dose de sufentanil et sont inclus dans l'analyse des données de tolérance. Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) ont été : sédation (19,5 %), prurit (15,2 %), nausées (9,8 %) et vomissements (5,7 %).

Ces effets indésirables sont inclus dans le tableau ci-après (tableau 1) décrivant les effets indésirables rapportés avec le sufentanil soit au cours des études cliniques soit après commercialisation.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables des médicaments

Classe de systèmes organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Rhinite
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Apathie, nervosité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sédation
	Fréquent	Tremblements du nouveau-né, vertiges, 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
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels
	Fréquence indéterminée	Myosis
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire, cyanose,

		bradycardie, arythmie, anomalies sur l'électrocardiogramme, asystolie
	Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension, pâleur
	Fréquence indéterminée	Choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Cyanose néonatale
	Peu fréquent	Bronchospasme, hypoventilation, dysphonie, toux, hoquet, trouble respiratoire
	Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire, apnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, laryngospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit
	Fréquent	Décoloration cutanée
	Peu fréquent	Dermatite allergique, hyperhydrose, rash, rash néonatal, sécheresse cutanée
	Fréquence indéterminée	Erythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Contraction musculaire
	Peu fréquent	Lombalgie, hypotonie néonatale, rigidité musculaire (incluant rigidité de la paroi thoracique)
	Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie
	Peu fréquent	Refroidissements, hypothermie, diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, douleur

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant soient comparables à ceux observés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Un surdosage de sufentanil se traduit par une exacerbation des signes pharmacologiques. La dépression respiratoire constitue le signe clinique principal et varie, selon la sensibilité individuelle, de la bradypnée à l'apnée.

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

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

Traitement

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, assurer une oxygénation et une ventilation assistée ou contrôlée adéquate. Un antagoniste opioïde spécifique, tel que la naloxone, doit être utilisé comme indiqué pour contrôler la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas le recours à des contre-mesures plus immédiates. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste ; des doses supplémentaires de ce dernier peuvent donc être nécessaires.

En cas de dépression respiratoire associée à une rigidité musculaire, l'administration par voie intraveineuse d'un curare dépolarisant peut s'avérer nécessaire pour faciliter la mise en place de la ventilation assistée ou contrôlée.

Le patient doit être placé sous stricte observation médicale ; contrôler la température corporelle et la prise de fluides. Si l'hypotension est sévère ou si elle persiste, le risque d'hypovolémie doit être pris en compte et contrôlé par administration parentérale de liquides de remplissage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques opioïdes, code ATC : N01AH03

Le sufentanil, un analgésique opioïde très puissant, est un agoniste des récepteurs μ avec une affinité 7 à 10 fois supérieure pour les récepteurs μ par rapport au fentanyl. Le sufentanil a un effet analgésique beaucoup plus puissant que le fentanyl, tandis que la stabilité hémodynamique et une bonne alimentation en oxygène du myocarde sont maintenues en présence de sufentanil. Les effets maximaux sont atteints dans les quelques minutes qui suivent l'administration intraveineuse. Les investigations pharmacologiques rapportent une stabilité cardiovasculaire et des tracés EEG similaires à ceux du fentanyl. Aucun effet immunosuppresseur ou hémolytique n'a été observé, et la libération d'histamine n'a pas été stimulée. Comme dans le cas d'autres opioïdes, le sufentanil peut provoquer une bradycardie par des effets possibles sur le noyau vagal central. L'élévation de la fréquence cardiaque induite par le pancuronium n'est pas ou seulement partiellement réduite par le sufentanil.

Le sufentanil présente un indice de sécurité élevé (DL_{50}/ED_{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 ajustée, le cas échéant, au niveau de la douleur pendant l'opération.

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

Population pédiatrique

Après administration *péridurale* d'une dose de 0,75 microgramme/kg de sufentanil chez 15 enfants âgés de 4 à 12 ans, le délai moyen d'apparition et la durée moyenne de l'analgésie étaient respectivement de 3,0 minutes ($\pm 0,3$ minute) et de 198 minutes (± 19 minutes).

Le sufentanil n'a été administré par voie péridurale que chez un nombre limité d'enfants âgés de 3 mois à 1 an, à une dose bolus unique de 0,25 à 0,75 microgramme/kg pour le contrôle de la douleur post-opératoire.

Chez l'enfant âgé de plus de 3 mois, l'administration péridurale d'une dose bolus de 0,1 microgramme/kg de sufentanil suivie d'une perfusion péridurale de 0,03 à 0,3 microgramme/kg/h de sufentanil associé à un anesthésique local de type amide apporte une analgésie post-opératoire efficace jusqu'à 72 heures après un acte de chirurgie sous-ombilicale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Des études menées avec du sufentanil par voie intraveineuse à des doses allant de 250 à 1 500 microgrammes permettant des prélèvements sanguins et des dosages sur une période prolongée ont montré les résultats suivants : les demi-vies varient de 2,3 à 4,5 minutes et de 35 à 73 minutes pour les phases de distribution, le volume du compartiment central (V_c) est de 14,2 litres, le volume à l'équilibre ($V_{d_{ss}}$) est de 344 litres. 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) que celle après la dose de 500 à 1 500 microgrammes (10 à 16 heures). La demi-vie dans la phase de distribution, plutôt que la demi-vie d'élimination, est le facteur déterminant du taux de chute des concentrations plasmatiques de l'intervalle thérapeutique à l'intervalle subthérapeutique. La pharmacocinétique du sufentanil est linéaire dans l'intervalle de doses étudié. La liaison du sufentanil aux protéines plasmatiques est de 92,5 %.

Biotransformation

Le sufentanil est éliminé principalement par métabolisation dans le foie et l'intestin grêle qui sont les principaux sites de biotransformation. La métabolisation se fait principalement par le cytochrome P450 3A4.

Élimination

La demi-vie terminale moyenne d'élimination du sufentanil est de 784 (intervalle : 656 à 938) minutes. La demi-vie d'élimination était significativement plus courte (240 minutes) après la dose de 250 microgrammes qu'après la dose de 1500 microgrammes. La clairance plasmatique est de 917 ml/min. Près de 80 % de la dose administrée est éliminée dans les 24 heures, avec seulement 2 % sous forme de substance inchangée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le volume de distribution est légèrement augmenté et la clairance totale légèrement diminuée chez les patients cirrhotiques comparativement au groupe contrôle. Ceci se traduit par une augmentation significative de la demi-vie d'environ 30 %, ce qui nécessite une prolongation de la période de surveillance post-opératoire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le volume de distribution à l'état d'équilibre, la clairance totale et la demi-vie terminale d'élimination chez les patients dialysés devant subir une greffe rénale ne diffèrent pas par rapport aux sujets sains. Dans cette population, la fraction libre de sufentanil ne diffère pas de celle des sujets sains.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Voie intraveineuse

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez l'enfant est inférieur à celui observé chez l'adulte et augmente avec l'âge. Le sufentanil se lie à 80,5 % aux protéines plasmatiques chez le nouveau-né, à 88,5 % chez le nourrisson, à 91,9 % chez l'enfant et à 92,5 % chez l'adulte.

Après administration intraveineuse d'une dose bolus de 10 à 15 microgrammes/kg de sufentanil chez l'enfant subissant une chirurgie cardiaque, la pharmacocinétique du sufentanil peut être décrite par une courbe tri-exponentielle, comme chez l'adulte (tableau 2). La clairance rapportée au poids corporel est plus importante chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adolescent, pour qui les valeurs de clairance sont comparables à celles observées chez l'adulte. Chez le nouveau-né la clairance est significativement réduite et présente une large variabilité (entre 1,2 et 8,8 ml/min/kg et une valeur isolée de 21,4 ml/min/kg). Le nouveau-né présente un volume de distribution à l'état d'équilibre plus important et une demi-vie d'élimination prolongée. Les différences des paramètres pharmacodynamiques dues aux différences des paramètres pharmacocinétiques peuvent être plus importantes si l'on prend en compte la fraction libre.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques moyens du sufentanil chez l'enfant après administration intraveineuse d'un bolus unique de 10 à 15 microgrammes/kg de sufentanil (N = 28)

Tranches d'âge	N	Vd _{ss} (L/kg) Moyenne (± σ)	T _{1/2β} (min) Moyenne (± σ)	Clairance (ml/kg/min) Moyenne (± σ)
Nouveau- nés (1 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, rapportée au poids corporel ; N = nombre de patients inclus dans l'analyse ; σ = écart type ; T_{1/2β} = demi-vie d'élimination ; Vd_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre. Les tranches d'âge sont celles des enfants inclus dans l'étude.

Voie péridurale

Après administration par voie péridurale d'une dose de 0,75 microgramme/kg de sufentanil chez 15 enfants âgés de 4 à 12 ans, les concentrations plasmatiques de sufentanil à 30, 60, 120 et 240 minutes après l'injection étaient comprises entre 0,08 ± 0,01 et 0,10 ± 0,01 nanogramme/ml. Chez 6 enfants âgés de 5 à 12 ans, ayant reçu une dose bolus de 0,6 microgramme/kg de sufentanil suivie d'une perfusion continue par voie péridurale de 48 h contenant des doses de 0,08 microgramme/kg/h de sufentanil et de 0,2 mg/kg/h de bupivacaïne, les concentrations maximales ont été atteintes environ 20 min après l'injection bolus et étaient comprises entre des valeurs inférieures à la limite de quantification (< 0,02 nanogramme/ml) et 0,074 nanogramme/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets sur la reproduction (baisse de la fertilité, effets embryotoxiques, effets fœtotoxiques, taux de mortalité néonatale) n'ont été observés chez le rat et le lapin qu'après l'administration de doses toxiques chez les animaux maternels (2,5 fois la dose humaine pendant 10-30 jours). Aucun effet tératogène n'a été signalé. Aucune étude à long terme du potentiel cancérigène 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 préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après ouverture de l'ampoule

Le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures entre 20 et 25 °C et entre 2 et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 2 ml, 5 ml, 10 ml ou 20 ml en verre incolore de type I munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut).

Les ampoules sont conditionnées sous barquette. Les barquettes sont emballées dans des cartons.

Présentations :

Sufentanil Kalceks **5 microgrammes/ml**

5 ou 10 ampoules de 2 ml

5 ou 10 ampoules de 10 ml

Sufentanil Kalceks **50 microgrammes/ml**

5 ou 10 ampoules de 5 ml

5 ou 10 ampoules de 10 ml

5 ou 10 ampoules de 20 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique. Toute solution inutilisée doit être éliminée.

Le produit doit être inspecté visuellement avant son utilisation. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration (par exemple, des particules ou une décoloration).

Peut être dilué avec :

- 9 mg/ml (0,9 %) de solution de chlorure de sodium pour perfusion ;
- 50 mg/ml (5 %) de solution de glucose pour perfusion ;
- solution de Ringer ;

- solution de Ringer lactate.

Pour une utilisation péridurale, le produit peut être mélangé avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et/ou une solution 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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083320

E-mail : kalceks@kalceks.lv

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

Sufentanil Kalceks **5 microgrammes/ml**

2 ml : BE660668

10 ml : BE660669

Sufentanil Kalceks **50 microgrammes/ml**

5 ml : BE660670

10 ml : BE660671

20 ml : BE660672

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/10/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation du texte : 10/2024.