

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

N^oSUFENTA*

Citrate de sufentanil injectable, norme interne

Analgésique opioïde

Adjuvant anesthésique

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc. Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation formelle de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.
Markham, Ontario
L3R 0T5

Adresse postale :
19 Green Belt Drive
Toronto, Ontario
M3C 1L9

DATE DE PRÉPARATION :
26 juillet 1985

DATE DE RÉVISION :
28 juin 2000

N° de contrôle : 050249

© 2000 JANSSEN-ORTHO Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NSUFENTA*

Citrates de sufentanil injectable, norme interne

Analgésique opioïde
Adjuvant anesthésique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

SUFENTA* (citrates de sufentanil) est un analgésique opioïde, environ cinq à sept fois plus puissant que le fentanyl. Pour obtenir un effet donné, la dose de sufentanil requise, exprimée en µg/kg, sera entre un cinquième et un septième de la dose de fentanyl requise.

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

Emploi intraveineux

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

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

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

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

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

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

On a rarement signalé la bradycardie chez les patients anesthésiés avec SUFENTA et oxygène. L'association de protoxyde d'azote et de doses élevées de sufentanil peut abaisser la tension artérielle moyenne ainsi que la fréquence et le débit cardiaques.

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

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

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

Emploi épidural

L'administration de SUFENTA par voie épidurale entraîne une analgésie rachidienne rapide, en cinq à 10 minutes, et de durée modérée, en général quatre à six heures. Le début d'action de l'analgésique et la durée de l'analgésie semblent être proportionnelles à la dose.

L'administration épidurale de doses uniques de SUFENTA permet d'obtenir des concentrations plasmatiques de pointe dans un délai de 10 minutes; ces concentrations sont de quatre à six fois plus faibles que celles observées après l'administration intraveineuse. L'absorption dans l'organisme dans les trois premières heures suivant l'administration épidurale est environ le tiers à la moitié de l'absorption d'un bolus intraveineux. Le captage intravasculaire du sufentanil après son administration au niveau des vertèbres dorsales supérieures (D3-D4) est de trois à quatre fois plus faible qu'après l'injection épidurale au niveau des vertèbres mi-dorsales à lombaires. L'administration concomitante d'épinéphrine réduit la disponibilité dans l'organisme du sufentanil, spécialement dans les premières heures suivant l'injection. Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques de pointe ainsi que les concentrations plasmatiques maximales augmentent avec l'administration répétée de doses épidurales de SUFENTA.

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

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

On a étudié le transfert placentaire du sufentanil chez les femmes subissant une césarienne. Dans les 30 à 55 minutes suivant l'administration par voie épidurale de doses de 22 à 38 µg de sufentanil, les concentrations plasmatiques chez les mères ont varié de $\leq 0,02$ à 0,16 ng/mL; les concentrations chez

les nouveau-nés étaient en général inférieures à 0,02 ng/mL, des niveaux mesurables s'élevant jusqu'à 0,9 ng/mL ayant été observés dans quelques cas seulement. La concentration plasmatique du fœtus et celle de la mère s'équilibrent rapidement. Le rapport des concentrations plasmatiques entre une veine ombilicale individuelle et le plasma maternel a été de 0,4 en moyenne. La fixation du sufentanil aux protéines plasmatiques, en rapport avec le niveau de glycoprotéines acides α_1 , a été de 90,7 % chez les mères et de 79,3 % chez les nouveau-nés.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SUFENTA (citrate de sufentanil) est indiqué, par voie intraveineuse :

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

SUFENTA est indiqué, par voie épidurale :

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

CONTRE-INDICATIONS

SUFENTA (citrate de sufentanil) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au fentanyl ou à d'autres agents morphinomimétiques.

L'emploi intraveineux durant le travail ou avant le clampage du cordon ombilical au cours d'une césarienne est déconseillé à cause du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né, contrairement à l'emploi épidural où l'on peut administrer jusqu'à 30 µg de sufentanil sans influencer l'état de la mère ni celui de l'enfant.

Comme les autres opioïdes administrés par voie épidurale, SUFENTA ne doit pas être administré aux patients présentant les problèmes suivants :

- hémorragie grave ou état de choc;
- septicémie;
- infection locale au point de ponction envisagé;
- troubles de la morphologie sanguine et/ou traitement anticoagulant, ou autre traitement médicamenteux ou problème médical concomitant pouvant contre-indiquer l'administration épidurale.

MISES EN GARDE

SUFENTA (citrate de sufentanil) NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR DES PERSONNES QUALIFIÉES DANS L'UTILISATION D'ANESTHÉSQUES INTRAVEINEUX ET LE TRAITEMENT DES EFFETS RESPIRATOIRES DES OPIOÏDES PUISSANTS ET, S'IL EST ADMINISTRÉ PAR VOIE ÉPIDURALE, PAR DES PERSONNES QUALIFIÉES DANS LES TECHNIQUES ET LA CONDUITE À TENIR ASSOCIÉES À L'ADMINISTRATION PAR VOIE ÉPIDURALE.

ON S'ASSURERA D'AVOIR À SA DISPOSITION L'ÉQUIPEMENT COMPLET DE RÉANIMATION ET UN ANTAGONISTE DES OPIOÏDES CHAQUE FOIS QUE L'ON ADMINISTRERA DU SUFENTANIL.

L'administration intraveineuse ou l'injection intravasculaire par inadvertance pendant l'administration épidurale de SUFENTA peuvent entraîner la rigidité des muscles squelettiques, particulièrement ceux du tronc. L'incidence de rigidité musculaire associée à SUFENTA administré par voie intraveineuse peut être réduite par l'adoption des mesures suivantes :

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

L'agent bloqueur neuromusculaire utilisé doit être compatible avec l'état cardiovasculaire du patient. On s'assurera d'avoir à sa disposition des installations adéquates pour la surveillance et la ventilation postopératoires des patients qui reçoivent des doses anesthésiques de SUFENTA; ces installations

doivent être parfaitement équipées pour faire face à la dépression respiratoire, quelle qu'en soit la gravité. Les doses supérieures à 1 µg/kg de sufentanil par heure de chirurgie produisent fréquemment une dépression respiratoire. Au cours d'une étude clinique portant sur 616 patients, 69 des 86 patients (soit 80 %) ayant dû recevoir de la naloxone dans la période postopératoire immédiate avaient reçu une dose de sufentanil supérieure à 1 µg/kg par heure.

Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent survenir.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Précautions d'ordre général

Chez les patients âgés ou affaiblis, la dose initiale de SUFENTA (citrate de sufentanil) sera réduite en conséquence et on tiendra compte de son effet pour déterminer les doses ultérieures.

Les signes vitaux seront l'objet d'une surveillance systématique.

Le protoxyde d'azote peut entraîner une dépression cardiovasculaire lorsqu'associé à des doses élevées de SUFENTA (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Traumatisme crânien

SUFENTA peut masquer l'évolution de l'état clinique des patients atteints de traumatisme crânien.

L'injection de bolus rapides est à proscrire chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise, car la réduction transitoire de la tension artérielle moyenne s'accompagne parfois d'une baisse passagère de la pression d'irrigation cérébrale.

Insuffisance respiratoire

SUFENTA doit être administré avec prudence aux patients atteints de bronchopneumopathie ou présentant une réserve respiratoire réduite ou un risque d'insuffisance respiratoire. Les opioïdes peuvent

en effet aggraver l'insuffisance respiratoire de ces patients et augmenter la résistance des voies aériennes.

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

La dépression respiratoire causée par les analgésiques opioïdes peut être inversée par des antagonistes des opioïdes comme la naloxone. La dépression respiratoire entraînée par SUFENTA peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes et on surveillera donc le patient en conséquence.

On surveillera les patients de près pendant au moins deux heures après chaque injection épidurale de SUFENTA, étant donné que la dépression respiratoire peut survenir rapidement.

Les opioïdes peuvent entraîner une hypotension, particulièrement chez les sujets hypovolémiques. Dans ces cas, il convient de prendre des mesures appropriées en vue de maintenir une tension artérielle stable.

Les sujets qui sont sous opiacés depuis longtemps ou qui ont des antécédents d'abus de narcotiques auront peut-être besoin d'une plus grande quantité de sufentanil.

Une augmentation graduelle et méticuleuse de la posologie sera peut-être nécessaire dans des cas spéciaux, par exemple chez les patients qui ont une hypothyroïdie non contrôlée ou qui sont alcooliques (voir Interactions médicamenteuses; l'alcool peut potentialiser l'effet dépressur des narcotiques sur la respiration). Il faudra alors prolonger la période de surveillance postopératoire.

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

Le sufentanil est métabolisé principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 humain. Cependant, on n'a pas observé d'inhibition *in vivo* par l'érythromycine (un inhibiteur reconnu de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450). Bien que les données cliniques fassent défaut, les données *in vitro* suggèrent que d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir) peuvent entraver le métabolisme du sufentanil. Cela pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée. L'utilisation concomitante de tels

médicaments demande une surveillance du patient et des soins particuliers. Notamment, il serait peut-être nécessaire de réduire la dose de SUFENTA.

Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central

SUFENTA peut avoir un effet additif en cas d'administration concomitante avec des barbituriques, tranquillisants, opioïdes, anesthésiques généraux et autres dépresseurs du SNC (p. ex. l'alcool). Dans ces cas, on réduira donc la posologie de l'un ou l'autre des agents administrés, ou des deux.

Inhibiteurs de la MAO

On recommande généralement de retirer les inhibiteurs de la MAO deux semaines avant une chirurgie ou une anesthésie.

Interaction avec les agents bêtabloquants

Comme avec tout autre opioïde, une diminution du rythme cardiaque et/ou de la tension artérielle peut survenir lorsque le sufentanil est administré en présence de bêtabloquants.

Insuffisance hépatique ou rénale

Chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, SUFENTA doit être administré avec prudence étant donné l'importance du foie et des reins dans le métabolisme et l'excrétion du sufentanil.

Grossesse

Des études ont été réalisées auprès de rates et de lapines avec des posologies de SUFENTA égales à deux fois et demie la posologie maximale utilisée chez l'être humain et administrées pendant une période allant de 10 jours à plus de 30 jours. Elles ont indiqué que SUFENTA a un effet embryocide chez ces animaux. Ce phénomène était probablement dû à un effet toxique chez la mère (baisse de l'apport alimentaire et augmentation de la mortalité) après l'administration prolongée de l'agent. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé après l'administration de SUFENTA à des rates ou à des lapines. L'innocuité de SUFENTA durant la grossesse n'a pas été établie et cet agent ne sera donc administré aux femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les dangers potentiels.

Travail et accouchement

Bien que l'emploi de SUFENTA par voie épidurale soit indiqué dans le travail et l'accouchement (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**), on doit faire preuve de prudence en présence de souffrance fœtale. L'administration intraveineuse de SUFENTA durant le travail ou l'accouchement n'est pas recommandée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Allaitement

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SUFENTA par voie intraveineuse chez les enfants, particulièrement ceux de moins de deux ans, n'ont été documentées que dans un nombre limité de cas. L'emploi documenté de SUFENTA par voie épidurale chez les enfants est pareillement limité.

Toxicomanie et assuétude

Le sufentanil peut entraîner une assuétude du type morphinique et présente donc un risque d'abus.

Effet sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Il faut avertir les patients d'attendre suffisamment de temps avant de conduire une automobile ou d'utiliser de grosses machines.

EFFETS INDÉSIRABLESEmploi intraveineux

Les effets indésirables le plus fréquemment observés dans un groupe de 320 patients ayant reçu SUFENTA (citrate de sufentanil) ont été :

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

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

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

Les rapports de pharmacovigilance font état de : laryngospasme, étourdissements, mouvements myocloniques et dépression respiratoire.

Des réactions allergiques et des asystolies ont été rapportées, mais on ne sait pas au juste s'il y a un lien de cause à effet entre ces réactions et le sufentanil puisque plusieurs médicaments ont été coadministrés durant l'anesthésie.

Emploi épidural

La fréquence des effets indésirables associés à l'emploi de SUFENTA par voie épidurale a été évaluée chez 1 478 patients en période postopératoire et chez 14 467 parturientes. Les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées ont été la somnolence ou la sédation, le prurit, les nausées, les vomissements et la rétention urinaire.

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

Les autres manifestations indésirables observées incluent :

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

Les manifestations indésirables observées chez moins de 1 % des patients sont :

- bradycardie, hypopnée, éruption cutanée, mal de tête, confusion.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

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

La DL₅₀ intraveineuse de sufentanil chez le rat mâle est de 12,5 mg/kg.

Traitement

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

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

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

La posologie de SUFENTA (citrate de sufentanil) doit être individualisée en fonction du poids et de l'état physique du patient, de la présence de maladie sous-jacente, de l'administration concomitante d'autres médicaments et des types d'intervention et d'anesthésie. Chez les patients obèses (plus de 20 % au-dessus du poids idéal), la posologie sera calculée en fonction du poids maigre. Chez les patients âgés ou affaiblis, on réduira la posologie (voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

Les signes vitaux seront l'objet d'une surveillance systématique.

Emploi intraveineux

Se reporter au tableau présentant les gammes posologiques pour l'administration de SUFENTA en injection intraveineuse :

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

Chez les enfants

Pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez les enfants de moins de 12 ans subissant une intervention cardiovasculaire, une dose anesthésique de 10 à 25 µg/kg, administrée en association avec de l'oxygène pur, est généralement recommandée. On administrera des doses complémentaires de 25 à 50 µg pour maintenir l'anesthésie, en tenant compte de la réponse du patient à la dose initiale

et des modifications survenant au niveau des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet anesthésique. L'expérience clinique sur l'administration de SUFENTA chez les enfants est limitée et les anesthésistes seront guidés par l'expérience progressivement acquise dans l'utilisation de cet agent chez les enfants.

Prémédication

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

Agents bloqueurs neuromusculaires

Le bloqueur neuromusculaire choisi doit être compatible avec l'état du patient et l'on tiendra compte des effets hémodynamiques des divers myorelaxants ainsi que du degré recherché de relâchement des muscles squelettiques (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

La présence de personnel qualifié et d'équipement adéquat pour maîtriser la dépression respiratoire postopératoire est essentielle lors de l'administration de doses élevées (anesthésiques) de SUFENTA. (Voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

Emploi épidural

On doit vérifier le bon placement de l'aiguille ou du cathéter dans l'espace épidural avant d'injecter SUFENTA, pour éviter l'administration intravasculaire ou intrathécale par inadvertance. Si l'analgésie est insuffisante, on vérifiera le placement et l'état du cathéter avant de continuer à administrer le médicament par voie épidurale.

Traitement de la douleur postopératoire

On peut prévoir qu'une dose initiale de 30 à 60 µg de SUFENTA soulagera la douleur de façon adéquate pendant quatre à six heures. On peut administrer des bolus supplémentaires allant jusqu'à 25 µg de SUFENTA à des intervalles d'au moins une heure en présence de signes indiquant un allègement de l'analgésie.

Comme adjuvant analgésique pendant le travail et l'accouchement

La dose initiale de SUFENTA recommandée, administrée avec 0,125 à 0,25 % de bupivacaine, est de 10 µg. Si nécessaire, on peut administrer deux injections ultérieures de l'association, à des intervalles d'au moins une heure. Il est recommandé de ne pas dépasser une posologie totale de 30 µg de sufentanil.

GAMMES POSOLOGIQUES POUR LES ADULTES - EMPLOI INTRAVEINEUX

Voir le tableau ci-dessous.

ADMINISTRATION AVEC PROTOXYDE D'AZOTE/OXYGÈNE				
INDICATION	DURÉE APPROXIMATIVE DE L'ANESTHÉSIE	DOSE INITIALE	DOSES D'ENTRETIEN (comprises dans la posologie totale)	POSOLOGIE TOTALE (Une dose cumulative dans les limites de 0,5 à 1,0 µg/kg par heure est recommandée.)
COMME ADJUVANT AU COURS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES MAJEURES	au moins une heure	Un minimum de 0,5 µg/kg est nécessaire pour contrôler ou abolir les réponses cardiovasculaires à la laryngoscopie et à l'intubation. La dose initiale devrait représenter au moins 75 % de la dose totale administrée pendant l'opération.	10 à 25 µg selon les besoins quand le mouvement ou les signes vitaux indiquent un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet analgésique. Les doses complémentaires seront individualisées et modifiées en fonction du temps prévu jusqu'à la fin de l'intervention.	0,5 à 2 µg/kg comme adjuvant analgésique avec association protoxyde d'azote/oxygène chez les patients subissant des interventions de chirurgie générale avec intubation trachéale et ventilation mécanique.
COMME ADJUVANT AU COURS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES MAJEURES PLUS COMPLIQUÉES	au moins deux heures		25 à 50 µg selon les modifications des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet analgésique. Les doses complémentaires seront individualisées et modifiées en fonction du temps prévu jusqu'à la fin de l'intervention.	2 à 8 µg/kg comme adjuvant analgésique avec association protoxyde d'azote/oxygène chez les patients subissant des interventions chirurgicales plus compliquées. À ces posologies, SUFENTA a permis d'atténuer l'activité sympathique réflexe en réponse à la stimulation liée à l'intervention, de maintenir la stabilité cardio-vasculaire et d'assurer un réveil relativement rapide.
ADMINISTRATION AVEC OXYGÈNE PUR				
INDICATION	DOSE INITIALE		DOSES D'ENTRETIEN (comprises dans la posologie totale)	POSOLOGIE TOTALE
COMME AGENT ANESTHÉSIQUE PRINCIPAL	La dose initiale doit être individualisée en fonction de la condition du patient, des autres médicaments et du niveau anticipé de stimulation chirurgicale. Consulter les directives relatives à la posologie totale.		25 à 50 µg selon les modifications des signes vitaux indiquant un état de stress chirurgical ou l'atténuation de l'effet anesthésique.	8 à 30 µg/kg (doses anesthésiques), administrés avec oxygène pur et myorelaxant. SUFENTA a entraîné le sommeil à des doses ≥ 8 µg/kg et a maintenu une anesthésie profonde sans autres agents anesthésiques. Des doses de cet ordre, s'élevant jusqu'à 25 µg/kg, diminuent la libération de cathécholamines. Des doses élevées sont indiquées chez les patients subissant des interventions cardiovasculaires ou neurochirurgicales en position assise, par exemple, chez qui un déséquilibre de l'oxygène au niveau du myocarde ou du cerveau serait néfaste. La ventilation mécanique et l'observation postopératoires sont essentielles avec de telles doses en raison de la prolongation de la durée de la dépression respiratoire postopératoire.

REMARQUE : Le débit d'administration intraveineuse recommandé pour SUFENTA est de 250 à 300 µg/minute.

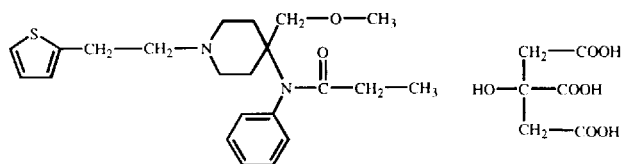
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom commun : citrate de sufentanil

Nom chimique : N-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(2-thiénylethyl)-4-pipéridinyle]-N-phénylpropanamide 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{30}N_2O_2S \cdot C_6H_8O_7$

Poids moléculaire : 578,68

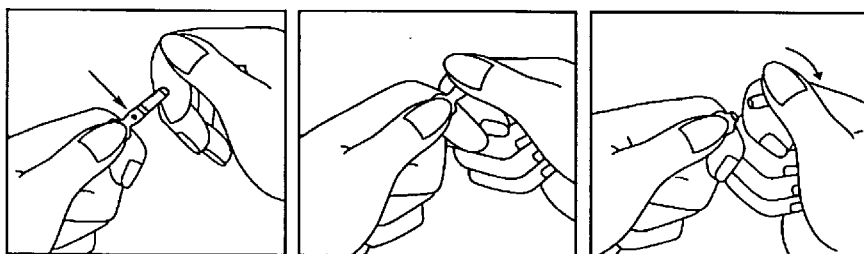
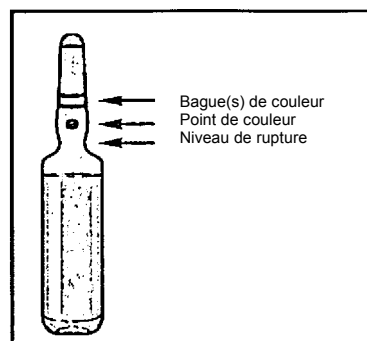
Description : Le citrate de sufentanil est une poudre de couleur blanche à légèrement jaunâtre ayant un intervalle de fusion de 133 à 140 °C et qui présente un pKa de 8,01. Il est franchement soluble dans le méthanol, soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol. Le coefficient de partage logarithmique (n-octanol/tampon aqueux à un pH de 10,8) est 3,95.

Composition

SUFENTA injectable est une solution aqueuse stérile isotonique sans agent de conservation. La solution renferme du citrate de sufentanil équivalant à 50 µg de sufentanil base par mL, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection. SUFENTA a un pH entre 4,5 et 7,0.

Mode d'emploi

1. Tenez l'ampoule entre le pouce et l'index, en laissant le bout de l'ampoule dégagé.
2. Tenez le bout de l'ampoule avec l'autre main en appuyant l'index contre le col de l'ampoule et le pouce contre le point de couleur, parallèlement à la bague (ou les bagues) d'identification de couleur.
3. En gardant le pouce sur le point, brisez d'un coup sec le bout de l'ampoule tout en tenant fermement l'autre partie de l'ampoule dans votre main.



Stabilité et recommandations pour l'entreposage

On doit garder les ampoules de SUFENTA à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

Incompatibilités

SUFENTA est une solution injectable qui ne doit pas être mélangée avec d'autres produits. Le cas échéant, SUFENTA peut être mélangé avec des perfusions intraveineuses de chlorure de sodium ou de glucose. Ces dilutions sont compatibles avec l'appareillage de perfusion en plastique et doivent être utilisées dans les 24 heures qui suivent la préparation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

SUFENTA (citrate de sufentanil) est une solution aqueuse stérile isotonique incolore sans agent de conservation, renfermant du citrate de sufentanil équivalant à 50 µg de sufentanil base par mL, pour injection intraveineuse et épidurale. Il est présenté en ampoules de 1 mL et de 5 mL. Pour la description des formats d'emballage, voir la liste de prix publiée.

PHARMACOLOGIE

Effet analgésique

L'effet analgésique opioïde du sufentanil intraveineux a été étudié chez les souris, les rats et les chiens. Chez les souris, le test de la plaque chauffante a indiqué une DE_{50} de 0,0028 mg/kg pour le sufentanil, par comparaison à une DE_{50} de 0,026 mg/kg pour le fentanyl et de 6,45 mg/kg pour la morphine. Chez les rats, la DE_{50} est de 0,00071 mg/kg lors du test du retrait de la queue. Le sufentanil s'est révélé 4 520 fois plus puissant que la morphine et 16 fois plus puissant que le fentanyl. Chez les chiens, la dose analgésique efficace minimale, c'est-à-dire la dose nécessaire pour intuber un chien éveillé n'ayant pas reçu de prémédication sans modifier la fréquence cardiaque ni la tension artérielle, a été de 0,00025 mg/kg pour le sufentanil, 0,012 mg/kg pour le fentanyl, 0,15 mg/kg pour la morphine et 0,45 mg/kg pour la mépéridine. Le sufentanil a été 1 875 fois plus puissant que la mépéridine, 625 fois plus puissant que la morphine et cinq fois plus puissant que le fentanyl.

L'effet analgésique du sufentanil épidural a été étudié auprès de plusieurs espèces. Chez le rat, lors du test du retrait de la queue, la DE_{50} a été de 0,26 et de 0,59 μ g/rat pour une analgésie appréciable et une analgésie chirurgicale, respectivement. Le sufentanil a été > 30 fois plus actif que la morphine après l'administration épidurale. Chez les cobayes, le rapport de puissance épidurale morphine:fentanyl:sufentanil a été de 1:3:20 pour le courant électrique seuil qui a entraîné une réponse vocale. Une dose épidurale de 2,5 μ g de sufentanil a inhibé l'activité nociceptive des neurones de gamme dynamique étendue pendant plus de deux heures chez le chat.

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

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

Effets cardiovasculaires et respiratoires

On a administré du sufentanil à des chiens éveillés, sans sédation et sans ventilation à des posologies de plus en plus importantes allant de 0,16 à 10 μ g/kg. Jusqu'à 5 μ g/kg, le sufentanil a entraîné une baisse de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose, mais cette baisse n'était pas plus prononcée avec une dose de 10 μ g/kg. La pression diastolique de l'aorte s'est abaissée de façon significative après

l'injection de 0,32 µg/kg et la fréquence respiratoire a diminué avec une dose de 2,5 µg/kg. La pO₂ artérielle a diminué après l'administration de doses de 5 et de 10 µg/kg, alors que la pCO₂ artérielle a augmenté dès la dose de 0,16 µg/kg, ce qui traduit un effet dépresseur sur la respiration.

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

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

Effets cardiovasculaires du sufentanil administré à doses élevées

Des expérimentateurs ont étudié les effets hémodynamiques immédiats (dans les 30 minutes) de doses élevées de sufentanil (0,01 mg/kg) et de morphine (4 mg/kg) administrées par voie intraveineuse, chez des chiens bâtards ventilés avec une association 50 % N₂O/50 % O₂. Voici les résultats de leurs observations :

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

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

Effets cardiovasculaires de doses élevées de sufentanil chez les chiens traités avec du propranolol

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

l'utilisation des agents anesthésiques analgésiques pouvant produire des effets cardiovasculaires indésirables.

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Sufentanil

Morphine

Diminution de 40 % de l'IC avec les deux agents

TAM, PVC, PAMP : pas de changement significatif
PCP : augmentation de 50 %

TAM : diminution de 65 %, PAMP : diminution de 14%, et PCP : diminution de 33 %

FC : diminution de 30 %

Pas de baisse de la FC autre que la baisse de 16 % causée par le propranolol

IRVG : augmentation de 51 %

IRVG : diminution de 32 %

IRVP : pas de changement

IRVP : nette augmentation

ITSVD : pas d'effet

ITSVD : pas d'effet

ITSVG : légère diminution de 20 %

ITSVG : diminution de 80 %

L'index de transport d'O₂ et le produit fréquence-pression ont nettement diminué avec les deux agents.

Consommation d'O₂ diminuée de 20%

Consommation d'O₂ : pas d'effet

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

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

Effet sur le débit sanguin cérébral (DSC) et la consommation d'oxygène par le cerveau (CMRO₂)

Des expérimentateurs ont étudié l'effet de doses de 5, 10, 20, 40, 80 et 160 µg/kg de sufentanil sur le DSC et la CMRO₂ chez des rats Wistar mâles anesthésiés avec de l'halothane et ventilés avec 70 % N₂O/30 % O₂. TAM, PaO₂, PaCO₂ et température ont été similaires dans tous les groupes mais le DSC a diminué de façon significative dans les groupes recevant le sufentanil par comparaison avec un groupe témoin soumis aux mêmes conditions de ventilation. Une baisse de la CMRO₂ allant jusqu'à 36 % a été

notée dans les groupes recevant 20 µg/kg. Les expérimentateurs ont également observé une dépression marquée de l'ÉEG avec fréquence faible, amplitude élevée et suppression des salves dans les groupes recevant du sufentanil. De courtes périodes de tracés épileptoïdes avec pointes ont été notées dans les groupes recevant 80 et 160 µg/kg.

Effets sur l'ÉEG

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

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

Études sur les interactions médicamenteuses

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

Études diverses

Chez les chiens et les rats, les effets opioïdes du sufentanil ont été inversés par la nalorphine. Chez les chiens, les DE₅₀ assurant l'inhibition des vomissements provoqués par l'apomorphine ont été de 0,00028 mg/kg pour le sufentanil, 0,0012 mg/kg pour le fentanyl et 0,68 mg/kg pour la morphine. Les taux plasmatiques d'histamine n'ont pas été influencés par l'administration intraveineuse de sufentanil

(0,15 mg/kg) chez les chiens. *In vitro*, le sufentanil (500 mg/mL) n'a pas entraîné l'hémolyse du sang humain.

Métabolisme et pharmacocinétique

La pharmacocinétique du sufentanil a été étudiée à l'aide d'une épreuve radio-immunologique de grande sensibilité. Chez les rats recevant du sufentanil tritié, les éléments radioactifs ont été excrétés très rapidement et complètement; 86,8 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans les 24 heures suivant l'administration et 10,6 % a été éliminée au cours de la deuxième journée suivant l'administration. L'agent a été éliminé essentiellement dans les selles (61,6 %) et dans l'urine (37,8 %). Le sufentanil a été rapidement métabolisé en de nombreux métabolites, la N-désalkylation oxydative de l'azote de la pipéridine étant la principale voie métabolique. Chez les chiens, 60 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine et 40 % dans les selles. L'excrétion biliaire est donc une voie importante d'élimination, étant donné la fraction élevée de métabolites retrouvés dans les selles. Chez le rat, 93,1 % du sufentanil s'est fixé aux protéines plasmatiques, par comparaison avec 92,8 % chez le chien et 92,5 % chez les êtres humains.

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

On a déterminé les taux plasmatiques et la distribution tissulaire de sufentanil tritié chez des rats Wistar. La radioactivité est progressivement devenue indécélable dans le plasma après une phase initiale de distribution rapide d'environ deux heures. La demi-vie d'élimination terminale a été de huit heures. Les taux plasmatiques du sufentanil sous forme inchangée ont diminué de façon tri-exponentielle avec $t_{\tau} = 1,6$ minutes, $t_{\alpha} = 10,6$ minutes et $t_{\beta} = 63$ minutes. La clairance plasmatique totale a été en moyenne de 69,1 mL/min/kg. Les pics de radioactivité ont été notés dans les poumons, les surrénales, les reins et le foie. Entre 29 et 52 % de la dose a été recouvrée dans l'intestin grêle, une à deux heures après l'injection. Un pic de 36 % a été recouvert dans le grand intestin après huit heures. Huit heures après l'administration, 65 % de l'agent demeuré inchangé s'est retrouvé dans le cerveau.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë :

<u>Animaux</u>	<u>Nbre d'animaux/dose</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg) 14 jours</u>
Souris albinos	10 M	16,8 (10,6-26,6)
	10 F	18,0 (13,7-23,5)
Rats Wistar	10 M	12,5 (7,87-19,7)
	10 F	9,34 (5,88-14,8)
Cobayes	10 M	11,8 (7,87-17,7)
	10 F	13,0 (8,17-20,6)
Chiens	4 M	10,1 (3,82-26,9)
	4 F	19,5 (9,14-41,8)

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

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

Toxicité subaiguë :

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

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

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

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

Étude de toxicité, après administration épidurale

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

Toxicité chronique

Étude de toxicité de six mois chez des rats Wistar, après administration sous-cutanée

Des rats Wistar (20 M et 20 F par groupe) ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de 0; 0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg de sufentanil pendant six mois. Une mortalité par suffocation a été notée avec toutes les doses mais a été légèrement plus élevée chez les rats mâles du groupe recevant 2,5 mg/kg. Les changements proportionnels à la dose et liés aux opiacés incluaient : disparition du réflexe de redressement, bloc du réflexe du pavillon de l'oreille et du réflexe cornéen, rigidité musculaire, et réduction de la prise alimentaire et du gain pondéral. Les changements hématologiques incluaient : baisse des thrombocytes chez les rats mâles (dans les limites de la normale), augmentation des polynucléaires neutrophiles et baisse des lymphocytes chez les mâles et les femelles. L'analyse du sérum a indiqué une baisse du calcium, des protéines totales et de l'albumine chez les mâles, ainsi

qu'une baisse du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et une augmentation de l'azote de l'urée du sang, de la bilirubine totale, de la créatinine et de l'ASAT chez les mâles et les femelles. L'analyse d'urine a révélé une baisse de la créatinine et du poids spécifique chez les mâles et une augmentation du pH, du volume et de l'incidence des bactéries et des cristaux de triphosphate chez les mâles et les femelles. Il n'y avait toutefois pas de signe évident de néphrotoxicité spécifique. Le poids des organes était en général réduit, bien qu'une augmentation du poids des surrénales ait été observée dans tous les groupes recevant le produit. L'examen histopathologique a révélé des changements au niveau des surrénales, des voies génitales, des glandes mammaires et du thymus des rats et des rates. Une inflammation chronique et des cellules spumeuses ont été observées dans les poumons des rats chez les groupes recevant 0,16 et 0,63 mg/kg.

Études de reproduction et de tératologie :

Étude de fécondité chez des rats Wistar mâles et femelles

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

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

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

Étude d'embryotoxicité et de tératogénicité chez des lapins New Zealand White, après administration intraveineuse

On a administré le sufentanil par voie intraveineuse à des lapines du 6^e au 18^e jour de gestation, à des doses de 0; 0,005; 0,02 et 0,08 mg/kg. La mortalité maternelle a augmenté dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée. On a noté une diminution du taux de gestation dans le groupe recevant la dose élevée mais aucun effet sur le nombre moyen de petits, de petits nés vivants, de morts-nés et de nodules de résorption n'a été observé. Le taux de survie à 24 heures a diminué de façon significative avec les doses intermédiaire et élevée. Aucune anomalie foetale n'a été observée.

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

Étude de toxicité périnatale et postnatale

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

Mutagénicité

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

BIBLIOGRAPHIE

Althaus J.S., Miller E.D., Moscicki M.S., Hecker B.R., DiFazio C.A. : Central serotonin participates in MAC reduction with sufentanil. *Anesthesiology*, 1984, 61 : A323.

Borel J.D., Bentley J.B., Gillepsie T.J., Gandolfi A.J., Brown B.R. : Pharmacokinetics of intravenous sufentanil. *Anesthesiology*, 1981, 55 : A251.

Bovill J.G., Sebel P.S., Blackburn C.L., Heykants J. : Kinetics of alfentanil and sufentanil : A comparison. *Anesthesiology*, 1981, 55 : A174.

Bovill J.G., Sebel P.S., Blackburn C.L., Oei-Lim V., Heykants J.J. : The pharmacokinetics of sufentanil surgical patients. *Anesthesiology*, 1984, 61 : 502-506.

Bovill J.G., Warren P.J., Schuller J.L., Van Wezel H.B., Hoeneveld M.H. : Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil anaesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesth. Analg.*, 1984, 63 : 1081-1086.

Flacke J.W., Kripke B.K., Bloor B.C., Flack W.E., Katz P. : Intraoperative effectiveness of sufentanil, fentanyl, meperidine, or morphine in balanced anaesthesia: A double-blind study. *Anesth. Analg.*, 1983, 62 : 259-260.

Ghoneim M.M., Dhanaraj J., Choi W.W. : Comparison of four opioid analgesics as supplements to nitrous oxide anaesthesia. *Anesth. Analg.*, 1984, 63 : 405-412.

Griesemer R.W., Moldenhauer C.C., Hug C.C. Jr, Holbrook G.W. : Sufentanil anaesthesia for aortocoronary bypass surgery: 30 µg/kg versus 15 µg/kg. *Anesthesiology*, 1982, 57 : A48.

Hasenbos M.A., Gielen M.J.M., Bos J., Tielbeek E., Stanton-Hicks M.D'A., van Egmond J. : High thoracic epidural sufentanil for post-thoracotomy pain: influence of epinephrine as an adjuvant - a double-blind study. *Anesthesiology*, 1988, 69 : 1017-1022.

Hickey P.R., Hansen D.D. : Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anaesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth. Analg.*, 1984, 63 : 117-124.

Hill A.E., Muller B.J. : Optimum relaxant for sufentanil anaesthesia. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3A) : A393.

Howie M.B., Martinez R.G., Lingam R.P. et coll. : Hemodynamic and catecholamine response patterns with narcotic anaesthesia during and after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3A) : A77.

Khoury G.F., Estafanous F.G., Zurick A.M., Lytle B. : Sufentanil/pancuronium versus sufentanil/metocurine anaesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 1982, 57 : A47.

Klepper I.D., Sherrill D.L., Boetger C.L., Bromage P.R. : Analgesic and respiratory effects of extradural sufentanil in volunteers and the influence of adrenaline as an adjuvant. *Br. J. Anaesth.*, 1987, 59 : 1147-1156.

McKay R.D., Varner P.D., Henricks P.L., Adams M.L., Harsh G.R. : The evaluation of sufentanil-nitrous oxide-oxygen versus fentanyl-nitrous oxide-oxygen anaesthesia for craniotomy. *Anesth. Analg.*, 1984, 63 : 250.

Murkin J.M. : Sufentanil anaesthesia for major surgery: the multicentre Canadian clinical trial. *Can. J. Anaesth.*, 1989, 36 (3) : 343-349.

Phillips G.H. : Epidural sufentanil/bupivacaine combinations for analgesia during labor: effect of varying sufentanil doses. *Anesthesiology*, 1987, 59 : 1518-1522.

Rosen M.A., Dailey P.A., Hugues S.C., Leicht C.H., Shnider S.M., Jackson C.E., Baker B.W., Cheek D.B., O'Connor D.E. : Epidural sufentanil for postoperative analgesia after cesarean section. *Anesthesiology*, 1988, 68 : 448-454.

Rosow C. : Sufentanil citrate : A new opioid analgesic for use in anaesthesia. *Pharmacotherapy*, 1984, 4 : 1.

Sebel P.S., Bovill J.G. : Cardiovascular effect of sufentanil anaesthesia: A study in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 1982, 61 : 115-119.

Smith N.T., Dec-Silver H., Sanford T.J. et coll. : EEG during high-dose fentanyl, sufentanil, or morphine-oxygen anaesthesia. *Anesth. Analg.*, 1984, 63 : 386-393.

Stanley T.H., de Lange S., Boscoe M.J., de Bruijn N. : The influence of chronic preoperative propranolol therapy on cardiovascular dynamics and narcotic requirements during operation in patients with coronary artery disease. *Can. Anesth. Soc. J.*, 1982, 29 : 319-324.

Stanton-Hicks M.D'A., Gielen M., Hasenbos M., Matthijssen C., Van Hetern J.A., Crul J. : High thoracic epidural with sufentanil for post-thoracotomy pain. *Regional Anesthesia*, 1988, 13 : 62-68.

Van der Auwera D., Verborgh C., Camu F. : Analgesic and cardiorespiratory effects of epidural sufentanil and morphine in humans. *Anesth. Analg.*, 1987, 66 : 999-1003.

Van Steenberge A., Debroux H.C., Noorduyn H. : Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind trial. *Br. J. Anaesth.*, 1987, 59 : 1518-1522.

Verborgh C., Van der Auwera D., Noorduyn H., Camu F. : Epidural sufentanil for post-operative pain relief: effects of adrenaline. *Eur. J. Anaesth.*, 1988, 5 : 183-191.

Waldmann C.S., Wark K.J., Sebel P.S., Feneck R.D. : Hemodynamic effects of atracurium, vecuronium and pancuronium during sufentanil anaesthesia during elective coronary artery surgery. *Anesth. Analg.*, 1985, 64 : 185-304.

Wellwood M., Teasdale S., Ivanov J. et coll. : The effects of fentanyl and its analogues (sufentanil and alfentanil) on ventricular function. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3A) : A55.