

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé sublingual contient 0,074 mg de laque aluminique de jaune orangé FCF (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sublingual.

Les comprimés sublinguaux de Zalviso sont des comprimés cylindriques plats de 3 mm de diamètre et de couleur orange.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Zalviso est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères.

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

Zalviso doit uniquement être administré en milieu hospitalier. Zalviso doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge par traitement opioïde, en particulier la gestion des effets indésirables des opioïdes tels que la dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

### Posologie

Les comprimés sublinguaux de Zalviso doivent être auto-administrés par le patient en réponse à la douleur à l'aide du dispositif d'administration. Le dispositif d'administration de Zalviso est conçu pour délivrer un seul comprimé sublingual de 15 microgrammes de sufentanil, à la demande du patient, avec un intervalle minimum de 20 minutes entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 heures, correspondant à la durée de traitement recommandée la plus longue. Voir rubrique « Mode d'administration ».

### *Patients âgés*

Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'utilisation de comprimés sublinguaux de sufentanil chez les patients âgés. Dans les études cliniques, environ 30 % des patients inclus étaient âgés de 65 à 75 ans. La tolérance et l'efficacité chez les patients âgés étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'utilisation de comprimés sublinguaux de sufentanil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Il existe peu de données sur l'utilisation du sufentanil chez ces patients. Zalviso doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ou une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de Zalviso chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour administration par voie sublinguale uniquement.

Les comprimés sublinguaux de Zalviso doivent être auto-administrés à l'aide du système d'administration Zalviso, qui doit uniquement être activé par le patient en réponse à la douleur (voir rubrique 6.6).

Le comprimé sublingual délivré doit se dissoudre sous la langue, et ne doit pas être écrasé, mâché ou avalé. Il est recommandé aux patients de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant chaque administration de Zalviso.

La quantité maximale de sufentanil pouvant être délivrée par le dispositif d'administration Zalviso en une heure est de 45 microgrammes (3 doses).

En cas d'utilisation répétée maximale par le patient, une cartouche durera 13 heures et 20 minutes. Des cartouches supplémentaires de Zalviso peuvent être utilisées si nécessaire.

Pour les instructions d'assemblage et de manipulation du dispositif d'administration Zalviso avant utilisation, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Dépression respiratoire significative.

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

#### Dépression respiratoire

Le sufentanil peut entraîner une dépression respiratoire dont le degré/la sévérité est dose-dépendant. Les effets respiratoires du sufentanil doivent être évalués en surveillant les paramètres cliniques, par exemple la fréquence respiratoire, le niveau de sédation et la saturation en oxygène. Les patients présentant une altération de la fonction respiratoire ou une réserve respiratoire réduite sont exposés à un risque plus élevé. La dépression respiratoire induite par le sufentanil peut être traitée par des antagonistes des opioïdes. L'administration répétée de l'antagoniste peut être nécessaire, car la durée de la dépression respiratoire peut être supérieure à la durée de l'effet de l'antagoniste (voir rubrique 4.9).

### Pression intracrânienne

Le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de la rétention du CO<sub>2</sub>, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne ou une altération de la conscience. Le sufentanil peut masquer l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Le sufentanil doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale.

### Effets cardiovasculaires

Le sufentanil peut provoquer une bradycardie. En conséquence, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie.

Le sufentanil peut provoquer une hypotension, en particulier chez les patients hypovolémiques. Des mesures adéquates doivent être prises pour maintenir une pression artérielle stable.

### Insuffisance hépatique ou rénale

Le sufentanil est principalement métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine et les fèces. La durée d'action peut être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sévères. Peu de données existent sur l'utilisation de Zalviso chez ces patients. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale sévère doivent être surveillés attentivement afin de détecter les symptômes d'un surdosage de sufentanil (voir rubrique 4.9).

### Risque d'abus et d'accoutumance

Le sufentanil présente un risque d'abus. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription ou de l'administration de sufentanil en présence d'un patient ayant un risque accru de mésusage, d'abus ou d'usage détourné.

Les patients sous traitement opioïde chronique ou présentant une accoutumance aux opioïdes peuvent avoir besoin de doses analgésiques supérieures à celles que le dispositif d'administration Zalviso peut délivrer.

### Effets gastro-intestinaux

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

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

### Autres

Avant toute utilisation, le professionnel de santé doit s'assurer que les patients ont été correctement formés à l'utilisation du dispositif d'administration Zalviso de façon à pouvoir s'auto-administrer selon leur besoin les comprimés pour soulager leurs douleurs postopératoires. Seuls les patients capables de comprendre et de suivre les instructions d'utilisation du dispositif d'administration doivent utiliser Zalviso. Le professionnel de santé doit prendre en compte la capacité (par exemple visuelle ou cognitive) du patient à utiliser le dispositif correctement.

### Excipients

Les comprimés sublinguaux de Zalviso contiennent le colorant azoïque laque aluminique de jaune orangé FCF (E110) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

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

### Interaction avec l'enzyme du cytochrome P450-3A4

Le sufentanil est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome humain P450. Le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, peut augmenter de façon significative l'exposition systémique au sufentanil sublingual (augmentation de 19 % du taux plasmatique maximal [ $C_{max}$ ], augmentation de 77 % de l'exposition globale au principe actif [AUC]) et prolonger de 41 % le délai nécessaire pour atteindre la concentration maximale. Des effets similaires avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (itraconazole, ritonavir, par ex.) ne peuvent être exclus. Toute modification du ratio efficacité/tolérance consécutive à l'augmentation de l'exposition serait compensée en pratique par une modification de la fréquence des prises (voir rubrique 4.2).

### Dépresseurs du système nerveux central (SNC)

L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC, y compris de barbituriques, benzodiazépines, neuroleptiques ou autres opioïdes, de gaz halogénés ou d'autres dépresseurs du SNC non sélectifs (par ex. l'alcool) peut aggraver la dépression respiratoire.

### Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)

Il est généralement recommandé d'arrêter les inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant le traitement par Zalviso, car une potentialisation importante et imprévisible des analgésiques opioïdes par les inhibiteurs de la MAO a été signalée.

### Autres

L'interaction avec d'autres produits administrés par voie sublinguale ou avec des produits destinés à être libérés dans la bouche ou à avoir un effet au niveau de la cavité buccale n'a pas été évaluée. L'administration simultanée doit donc être évitée.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Les données sur l'utilisation du sufentanil pendant la grossesse chez la femme sont insuffisantes pour évaluer des effets potentiellement délétères. Rien n'indique à ce jour que l'utilisation du sufentanil au cours de la grossesse augmente le risque d'anomalies congénitales.

Le sufentanil traverse la barrière placentaire.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Zalviso n'est pas recommandé au cours de la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

Le sufentanil est excrété dans le lait maternel quand il est administré par voie intraveineuse ; la prudence est donc requise quand Zalviso est administré à des femmes qui allaitent. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'administration de sufentanil en raison du risque d'effets opioïdes ou de toxicité chez le nouveau-né/nourrisson allaité (voir rubrique 4.9).

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du sufentanil sur la fertilité féminine ou masculine.

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

Le sufentanil a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines s'ils ressentent une somnolence, des étourdissements ou des troubles visuels pendant ou après le traitement par Zalviso. Les patients ne peuvent conduire des véhicules et utiliser des machines que si un délai suffisant s'est écoulé depuis la dernière administration de Zalviso.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus grave lié au sufentanil est la dépression respiratoire, pouvant aboutir à une apnée et à un arrêt respiratoire (voir rubrique 4.4).

D'après les données de sécurité combinées tirées de ces études cliniques, les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 1/10$ ).

##### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables identifiés soit lors des études cliniques, soit après la commercialisation d'autres médicaments contenant du sufentanil sont résumés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence inconnue	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

<b>Classification MedDRA par classe d'organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité*	Choc anaphylactique
<b>Affections psychiatriques</b>		État confusionnel	Apathie* Nervosité*	
<b>Affections du système nerveux</b>		Sensation vertigineuse Céphalée Sédation	Somnolence Paresthésie, Ataxie* Dystonie* Hyperréflexie*	Convulsions Coma
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels	Myosis
<b>Affections cardiaques</b>		Fréquence cardiaque augmentée	Fréquence cardiaque diminuée*	
<b>Affections vasculaires</b>		Pression artérielle augmentée Pression artérielle diminuée		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dépression respiratoire	Apnée	Arrêt respiratoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Vomissement	Constipation Dyspepsie	Bouche sèche	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit	Hyperhidrose Rash Sécheresse cutanée*	Érythème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Spasmes musculaires involontaires Contractions fasciculaires*		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Rétention urinaire		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fièvre		Frissons Asthénie	Syndrome de sevrage

\* voir la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Après l'utilisation prolongée d'autres substances agissant sur le récepteur opioïde  $\mu$ , des symptômes de sevrage ont été observés après un arrêt brutal du traitement.

Certains effets indésirables n'ont pas été observés au cours des essais cliniques menés avec Zalviso. Leur fréquence a été établie à partir des données provenant de l'administration de sufentanil par voie

intraveineuse : fréquents – contractions fasciculaires ; peu fréquents – hypersensibilité, apathie, nervosité, ataxie, dystonie, hyperréflexie, fréquence cardiaque diminuée et sécheresse cutanée.

#### 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 le système national de déclaration : Voir [Annexe V](#)

### **4.9 Surdosage**

#### Signes et symptômes

Un surdosage de sufentanil se manifeste par une exacerbation de ses effets pharmacologiques. Selon la sensibilité individuelle, le tableau clinique est déterminé par l'intensité de la dépression respiratoire. Cela peut aller de l'hypoventilation à l'arrêt respiratoire. D'autres symptômes possibles sont une perte de connaissance, un coma, un choc cardiovasculaire et une rigidité musculaire.

#### Conduite à tenir en cas de surdosage

La prise en charge du surdosage doit se concentrer sur le traitement des symptômes d'un agoniste du récepteur opioïde  $\mu$ , incluant l'administration d'oxygène. L'attention doit être portée en premier lieu sur l'obstruction des voies respiratoires et la nécessité d'une ventilation assistée ou contrôlée.

Un antagoniste des opioïdes (par ex. naloxone) devrait être administré en cas de dépression respiratoire. Cela n'exclut pas d'autres mesures directes. Il est nécessaire de tenir compte de la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes, car elle est plus courte que celle du sufentanil. Le cas échéant, l'antagoniste des opioïdes peut être administré de manière répétée ou en perfusion.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques opiacés, code ATC : N01AH03

#### Mécanisme d'action

Le sufentanil est un opioïde de synthèse puissant qui se fixe aux récepteurs opioïdes  $\mu$  de façon hautement sélective. Le sufentanil a une action agoniste complète sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ . Le sufentanil n'induit pas de libération d'histamine. Tous les effets du sufentanil peuvent être immédiatement et complètement bloqués par l'administration d'un antagoniste spécifique tel que la naloxone.

#### Effets pharmacodynamiques principaux

##### *Analgésie*

L'analgésie induite par le sufentanil serait associée à l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  principalement dans le SNC modulant les mécanismes impliqués dans la perception et dans la réponse à la douleur. Chez l'homme, la puissance est 7 à 10 fois plus élevée que le fentanyl et 500 à 1000 fois plus élevée que la morphine (par voie orale). La forte lipophilie du sufentanil permet de l'administrer par voie sublinguale et d'obtenir une survenue rapide de l'effet analgésique.



## Effets pharmacodynamiques secondaires

### *Dépression respiratoire*

Le sufentanil peut provoquer une dépression respiratoire (voir rubrique 4.4) et également supprimer le réflexe de toux.

### *Autres effets sur le SNC*

Des doses élevées de sufentanil administrées par voie intraveineuse provoquent une rigidité musculaire, résultant probablement d'un effet sur la substance noire et le corps strié. Une activité hypnotique peut être mise en évidence par des altérations de l'EEG.

### *Effets gastro-intestinaux*

Les concentrations plasmatiques analgésiques du sufentanil peuvent provoquer des nausées et des vomissements en stimulant la zone gâchette des chimiorécepteurs.

Les effets gastro-intestinaux du sufentanil comprennent une baisse de la motricité propulsive, une réduction des sécrétions et une augmentation du tonus musculaire (y compris des spasmes) des sphincters du tractus gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

### *Effets cardiovasculaires*

De faibles doses de sufentanil administrées par voie intraveineuse, probablement en lien avec une activité de nature vagale (cholinergique), entraînent une légère bradycardie et une légère diminution de la résistance vasculaire systémique sans abaisser la pression artérielle de façon significative (voir rubrique 4.4).

La stabilité cardiovasculaire est aussi le résultat d'effets minimes sur la précharge cardiaque, le débit cardiaque et la consommation myocardique d'oxygène. Aucun effet direct du sufentanil sur la fonction myocardique n'a été observé.

## Efficacité et sécurité cliniques

### *Analgésie*

L'efficacité de Zalviso dans le cadre d'une analgésie contrôlée par les patients a été démontrée dans 3 études cliniques de Phase III dans les douleurs aiguës nociceptives et viscérales postopératoires (douleurs post-chirurgicales après chirurgie abdominale ou orthopédique majeure) : 2 essais ont été menés en double aveugle contre placebo (Zalviso n = 430 patients ; placebo n = 161 patients) et 1 essai a été mené en ouvert contre comparateur actif (Zalviso n = 177 patients ; morphine n = 180 patients).

Les patients étaient traités par Zalviso à une posologie de 15 microgrammes de sufentanil par voie sublinguale selon les besoins, avec un intervalle minimum de verrouillage de 20 minutes entre les prises sur une période de 72 heures.

La supériorité par rapport au placebo a été démontrée dans les essais de phase III contre placebo sur le critère principal, soit la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur, pondérée en fonction du temps sur 48 heures (SPID48) par rapport à l'inclusion ( $p \leq 0,001$ ), et sur les critères secondaires du score SPID pondéré en fonction du temps ( $p \leq 0,004$ ), du soulagement total de la douleur (TOTPAR ;  $p \leq 0,004$ ), et de l'évaluation globale par les patients ( $p \leq 0,007$ ) sur 24, 48 et 72 heures. Après 48 heures, plus de la moitié des patients du groupe Zalviso rapportaient une réduction significative de la douleur dans ces études (taux de répondeurs à 30 %) (60 % pour la douleur viscérale, 54,9 % pour la douleur nociceptive).

Un pourcentage significativement plus élevé de patients (78,5 %) a évalué la méthode de contrôle de la douleur avec Zalviso comme « bonne » ou « excellente » par rapport à la méthode d'analgésie par morphine intraveineuse contrôlée par le patient (PCA IV) (65,5 %) (critère principal à 48 heures ;  $p = 0,007$ ). Dans les 3 études de Phase III, les patients ont rapporté un soulagement cliniquement significatif de la douleur au cours de la première heure de traitement par Zalviso (différence d'intensité de la douleur par rapport à la valeur initiale et réponse totale de la douleur  $> 1$  sur l'échelle d'évaluation numérique). Zalviso a également été considéré comme plus facile à utiliser par les professionnels de santé ( $p = 0,017$ ).

Dans l'étude contre comparateur actif, la durée moyenne entre les doses de Zalviso était approximativement deux fois plus longue par rapport à la morphine IV en PCA (approximativement 80 minutes contre environ 45 minutes) au cours des 48 premières heures. Les patients traités par Zalviso pendant 48 à 72 heures au cours des trois études contrôlées ont utilisé un nombre très variable des 216 comprimés disponibles : la moyenne était de 49 comprimés par patient (écart de 8 à 153 comprimés) avec une majorité de patients (69,7 %) utilisant de 24 à 72 comprimés.

### *Dépression respiratoire*

Les doses analgésiques de Zalviso ont entraîné des effets déprimeurs respiratoires chez certains patients au cours des études cliniques. Dans l'étude de Phase III contre comparateur actif, l'ampleur de la baisse de la saturation en oxygène a été comparable dans les groupes Zalviso et morphine IV en PCA. Toutefois, un pourcentage moins important (différence statistiquement significative) de patients a présenté des épisodes de désaturation en oxygène après l'administration de comprimés sublinguaux Zalviso (19,8 %) à l'aide du dispositif d'administration comparé au groupe morphine IV en PCA (30,0 %). Les études cliniques ont montré que le sufentanil administré par voie intraveineuse provoque moins de dépression respiratoire comparé à des doses équianalgésiques de fentanyl.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sufentanil après administration sublinguale peuvent être décrites comme un modèle à trois compartiments avec absorption de premier ordre. Cette voie d'administration permet d'atteindre une biodisponibilité absolue plus élevée en évitant le métabolisme intestinal et l'effet de l'enzyme 3A4 lors du premier passage hépatique.

La biodisponibilité absolue moyenne après administration sublinguale unique de Zalviso était de 59 % comparé à une perfusion intraveineuse d'une minute par 15 microgrammes de sufentanil. En comparaison, la biodisponibilité de 9 % après une prise orale (déglutie) est considérablement inférieure. La biodisponibilité a diminué à 37,6 % dans les études cliniques après administrations répétées.

L'étude d'administration par voie buccale a montré que la biodisponibilité était augmentée à 78 % quand les comprimés étaient placés devant les incisives inférieures.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) de sufentanil sont atteintes approximativement 50 minutes après une dose unique ; cette durée est raccourcie à environ 20 minutes après des doses répétées. Lorsque Zalviso a été administré toutes les 20 minutes, les concentrations plasmatiques de l'état d'équilibre étaient atteintes après 13 doses.

### Distribution

Le volume de distribution central après une administration intraveineuse de sufentanil est d'environ 14 litres et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 350 litres.

## Biotransformation

La biotransformation a lieu principalement dans le foie et l'intestin grêle. Chez l'homme, le sufentanil est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (voir rubrique 4.5). Le sufentanil est rapidement métabolisé en différents métabolites inactifs, les principales voies d'élimination étant la N-désalkylation et la O-désalkylation oxydatives.

## Élimination

La clairance plasmatique totale après une administration unique par voie intraveineuse est d'environ 917 l/min.

Près de 80 % de la dose de sufentanil administrée par voie intraveineuse est excrétée en l'espace de 24 heures. Seulement 2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée. La clairance n'est pas modifiée par l'origine ethnique, le sexe, les fonctions rénales ou hépatiques, ou les substrats concomitants du CYP3A4.

Les concentrations plasmatiques cliniquement significatives sont largement déterminées par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique en sufentanil passe de la  $C_{max}$ , à 50 % de la  $C_{max}$  après arrêt des doses (demi-vie contextuelle ou  $CST_{1/2}$ ) plutôt que par la demi-vie d'élimination terminale. Après une dose unique, la  $CST_{1/2}$  médiane était de 2,2 heures, pour atteindre une valeur médiane de 2,5 heures après doses multiples : l'administration par voie sublinguale prolonge donc considérablement la durée d'action associée à l'administration de sufentanil par voie intraveineuse ( $CST_{1/2}$  de 0,14 heure). Des valeurs similaires de  $CST_{1/2}$  ont été observées après des administrations aussi bien uniques que répétées, démontrant qu'il existe une durée d'action prévisible et constante après plusieurs administrations du comprimé sublingual.

Après administration unique d'un comprimé sublingual de 15 microgrammes de sufentanil, des demi-vies d'élimination terminale moyennes de l'ordre de 6 à 10 heures ont été observées. Après administrations multiples, une demi-vie d'élimination terminale moyenne plus longue pouvant atteindre 18 heures a été déterminée, en raison de concentrations plasmatiques de sufentanil plus élevées après des doses répétées et de la possibilité de quantifier ces concentrations sur une plus longue période.

## Populations spécifiques

### *Insuffisance rénale*

Une analyse pharmacocinétique de population des concentrations plasmatiques de sufentanil mesurées après l'utilisation de Zalviso chez des patients et des volontaires sains (n = 700), incluant 75 patients atteints d'insuffisance rénale modérée et 7 patients atteints d'insuffisance rénale sévère, n'a pas identifié la fonction rénale comme une covariable significative de la clairance. Cependant, compte tenu du nombre limité de patients atteints d'insuffisance rénale sévère dans l'étude, Zalviso doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance hépatique*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population concernant Zalviso chez des patients et des volontaires sains (n = 700), ayant inclus 13 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et 6 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la fonction hépatique n'a pas été identifiée comme étant une covariable significative de la clairance. Compte tenu du nombre limité de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, un effet potentiel du dysfonctionnement hépatique sur la clairance pourrait ne pas avoir été détecté. En conséquence, Zalviso doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation de Zalviso chez des patients pédiatriques.

Une quantité limitée de données pharmacocinétiques est disponible chez l'enfant après administration de sufentanil par voie intraveineuse.

### *Patients âgés*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec Zalviso chez les patients âgés. Les données pharmacocinétiques sur l'administration de sufentanil par voie intraveineuse n'ont pas mis en évidence de différences liées à l'âge. Dans les essais de phase III versus placebo, environ 20 % des patients inclus étaient des patients âgés ( $\geq 75$  ans) et environ 30 % des patients inclus étaient âgés de 65 à 75 ans. L'analyse pharmacocinétique de population a montré un effet de l'âge se traduisant par une baisse de 27 % de la clairance chez les personnes âgées (plus de 65 ans). Cette baisse liée à l'âge était inférieure à la variabilité interindividuelle de 30-40 % observée lors de l'exposition au sufentanil. Cet effet n'est donc pas considéré comme cliniquement pertinent, en particulier parce que Zalviso est utilisé uniquement en fonction des besoins.

### Pharmacocinétique de population

Lorsque les patients titraient eux-mêmes Zalviso pour obtenir l'effet analgésique, les concentrations plasmatiques en sufentanil atteignaient en moyenne 60-100 pg/ml sur deux jours d'utilisation, sans effet lié à l'âge, à l'indice de masse corporelle (IMC), ou à une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

### Patients ayant un IMC $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>

L'analyse pharmacocinétique de population utilisant l'IMC comme covariable a montré que les patients ayant un IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> ont eu besoin d'administrations plus fréquentes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité après administrations répétées

Il a été démontré que le sufentanil induit des effets de type opioïde chez différents animaux de laboratoire (chien, rat, cobaye, hamster) à des doses supérieures à celles induisant l'analgésie et dans deux études après administrations répétées de comprimés sublinguaux de sufentanil administrés par voie buccale chez des hamsters dorés syriens.

### Toxicité sur la reproduction

Le sufentanil n'a pas entraîné d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Le sufentanil a entraîné une létalité embryonnaire chez le rat et le lapin ayant reçu pendant 10 à 30 jours de gestation des doses équivalentes à 2,5 fois la dose humaine en administration intraveineuse. L'effet embryolétal chez l'animal a été considéré comme secondaire à la toxicité observée chez les mères.

Aucun effet délétère n'a été observé au cours d'une autre étude chez le rat ayant reçu 20 fois la dose humaine maximale pendant la période d'organogenèse. Les effets précliniques n'ont été observés qu'après administration de doses significativement supérieures à la dose humaine maximale et sont par conséquent peu pertinents en pratique clinique.

## Mutagénicité

Le test d'Ames n'a révélé aucune activité mutagène pour le sufentanil. Lors du test du micronoyau chez le rat femelle, des doses intraveineuses uniques de sufentanil allant jusqu'à 80 µg/kg (environ 2,5 fois la dose intraveineuse maximale chez l'Homme) n'ont entraîné aucune mutation chromosomique structurelle.

## Cancérogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le sufentanil.

## Tolérance locale

Deux études de tolérance locale ont été menées dans la poche de la joue de hamster avec les comprimés sublinguaux de sufentanil. Ces études ont permis de conclure que les comprimés sublinguaux Zalviso n'ont pas ou peu d'effet irritant local.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Hydrogénophosphate de calcium, anhydre  
Hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Acide stéarique  
Stéarate de magnésium  
Laque aluminique de jaune orangé FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

Zalviso est conditionné en cartouches de polycarbonate contenant chacune 40 comprimés sublinguaux et est emballé dans un sachet en film polyester/PEBD/aluminium/PEBD avec absorbeur d'oxygène. Zalviso est disponible en boîtes de 1, 10 et 20 cartouches et en emballages multiples contenant 40 (2 boîtes de 20), 60 (3 boîtes de 20) et 100 (5 boîtes de 20) cartouches, équivalant respectivement à 40, 400, 800, 1600, 2400 et 4000 comprimés sublinguaux. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

La cartouche doit être utilisée exclusivement avec le dispositif d'administration Zalviso, constitué d'un appareil de contrôle et d'un distributeur pour assurer la bonne utilisation de ce système. Une fois extraite de son sachet, la cartouche doit être placée immédiatement dans le dispositif d'administration Zalviso.

Le dispositif doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant du dispositif. Les instructions d'assemblage du dispositif d'administration Zalviso doivent être suivies avec soin par le professionnel de santé. Le dispositif d'administration Zalviso ne doit pas être utilisé si un des composants est visiblement endommagé.

Le dispositif d'administration Zalviso entièrement chargé fonctionnera jusqu'à 72 heures sans recharge.

Après l'arrêt du traitement, le professionnel de santé doit retirer la cartouche du dispositif et toutes les cartouches inutilisées et/ou incomplètement utilisées doivent être éliminées par le professionnel de santé conformément aux lois et obligations locales concernant les stupéfiants. Tout autre déchet doit être éliminé conformément aux pratiques de l'établissement et à la réglementation locale en vigueur.

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

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne  
Tél. : +49-241-569-0

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1042/001  
EU/1/15/1042/002  
EU/1/15/1042/003  
EU/1/15/1042/004  
EU/1/15/1042/005  
EU/1/15/1042/006

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

Date de première autorisation : 18 Septembre 2015

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération de lot

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7), de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web de l'agence européenne des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'AMM réalisera les activités de pharmacovigilance et actions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures approuvées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape clé (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de Zalviso dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer qu'au terme des discussions et de l'accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre où Zalviso est commercialisé, tous les professionnels



de santé qui sont susceptibles de prescrire Zalviso sont informés par une lettre d'information qu'ils ont accès/qu'ils vont recevoir les éléments suivants :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice,
- les éléments du programme éducationnel destinés aux professionnels de santé.

**Le matériel éducationnel** contiendra les messages clés suivants :

- information sur l'indication et sur la façon correcte de sélectionner les patients ;
- utilisation de Zalviso conformément au RCP pour assurer une utilisation appropriée et minimiser les risques.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR pour 1, 10 et 20 cartouches**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux  
Sufentanil

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la laque aluminique de jaune orangé FCF (E110). Se reporter à la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 cartouche de 40 comprimés sublinguaux  
10 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune  
20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sublinguale.

À utiliser uniquement avec le dispositif d'administration Zalviso.

Insérer immédiatement la cartouche dans le dispositif d'administration Zalviso après l'avoir retirée du sachet.

Ne pas écraser, mâcher ou avaler le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1042/001 1 cartouche de 40 comprimés sublinguaux  
EU/1/15/1042/002 10 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune  
EU/1/15/1042/003 20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE D'UN EMBALLAGE MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux  
Sufentanil

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la laque aluminique de jaune orangé FCF (E110). Se reporter à la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

800 comprimés sublinguaux (20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune). Composant d'emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sublinguale.

À utiliser uniquement avec le dispositif d'administration Zalviso.

Insérer immédiatement la cartouche dans le dispositif d'administration Zalviso après l'avoir retirée du sachet.

Ne pas écraser, mâcher ou avaler le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **ÉTIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC LA BLUE BOX) EMBALLAGES MULTIPLES UNIQUEMENT**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux  
Sufentanil

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la laque aluminique de jaune orangé FCF (E110). Se reporter à la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emballage multiple : 1600 comprimés sublinguaux (40 [2 boîtes de 20] cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune)

Emballage multiple : 2400 comprimés sublinguaux (60 [3 boîtes de 20] cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune)

Emballage multiple : 4000 comprimés sublinguaux (100 [5 boîtes de 20] cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune)

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sublinguale.

À utiliser uniquement avec le dispositif d'administration Zalviso.

Insérer immédiatement la cartouche dans le dispositif d'administration Zalviso après l'avoir retirée du sachet.

Ne pas écraser, mâcher ou avaler le comprimé.

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.



**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1042/004 2 x 20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune  
EU/1/15/1042/005 3 x 20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune  
EU/1/15/1042/006 5 x 20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux chacune

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux  
Sufentanil

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la laque aluminique de jaune orangé FCF (E110). Se reporter à la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 cartouche de 40 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sublinguale.

À utiliser uniquement avec le dispositif d'administration Zalviso.

Insérer immédiatement la cartouche dans le dispositif d'administration Zalviso après l'avoir retirée du sachet.

Ne pas écraser, mâcher ou avaler le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

EXP voir page 1

EXP voir au dos

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot  
Lot voir page 1  
Lot voir au dos

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**CARTOUCHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zalviso 15 micrograms sublingual tablets  
Sufentanil  
Sublingual use

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 sublingual tablets

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### Zalviso 15 microgrammes, comprimés sublinguaux Sufentanil

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Zalviso et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zalviso
3. Comment prendre Zalviso
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zalviso
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce que Zalviso et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active de Zalviso est le sufentanil qui appartient à un groupe de médicaments antidouleur puissants appelés opioïdes.

Zalviso est utilisé pour traiter les douleurs aiguës modérées à sévères chez les adultes venant de subir une intervention chirurgicale.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zalviso ?**

##### **Ne prenez jamais Zalviso :**

- si vous êtes allergique au sufentanil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des problèmes respiratoires graves.

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

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier avant de prendre Zalviso.

Prévenez votre médecin ou votre infirmier avant le traitement si vous :

- souffrez d'une affection ayant un effet sur votre respiration (comme de l'asthme, une respiration sifflante ou un essoufflement). Dans la mesure où Zalviso peut affecter votre respiration, votre médecin ou votre infirmier vérifiera votre respiration pendant le traitement;
- souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une tumeur cérébrale;
- avez des problèmes cardiaques et circulatoires, notamment une fréquence cardiaque lente, des battements cardiaques irréguliers, un faible volume sanguin ou une pression artérielle basse;
- avez des problèmes de foie modérés à sévères ou des problèmes de reins sévères, car ces organes ont un effet sur la façon dont votre organisme métabolise et élimine le médicament. ;
- avez des antécédents d'abus de médicaments ou d'alcool.;
- utilisez régulièrement des opioïdes sur prescription médicale (par ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone);
- avez un transit intestinal anormalement lent;
- avez une maladie de la vésicule biliaire ou du pancréas.

## Prise des comprimés sublinguaux avec le dispositif d'administration

Avant de commencer votre traitement, votre médecin ou infirmier vous montrera comment utiliser le dispositif d'administration Zalviso. Vous serez alors en mesure de prendre un comprimé pour soulager votre douleur en cas de besoin. Suivez attentivement les instructions. Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier si vous n'avez pas parfaitement compris les instructions ou si vous avez des questions sur la bonne manipulation du dispositif d'administration.

### **Enfants et adolescents**

Zalviso ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Zalviso**

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la façon dont votre organisme métabolise Zalviso, par exemple le kétoconazole qui est utilisé dans le traitement des infections fongiques.
- Tout médicament pouvant vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif), tels que somnifères, médicaments contre l'anxiété, tranquillisants ou autres opioïdes, car ceux-ci peuvent augmenter le risque de problèmes respiratoires graves.
- Médicaments utilisés pour le traitement de la dépression sévère (inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)), même si vous les avez pris au cours des 2 dernières semaines. L'utilisation d'inhibiteurs de la MAO doit être interrompue au moins 2 semaines avant d'utiliser Zalviso.
- D'autres médicaments qui sont également pris par voie sublinguale (des médicaments qui sont placés sous la langue où ils se dissolvent) ou des médicaments qui se diluent ou agissent dans la bouche (par exemple, la nystatine, un liquide ou des pastilles que vous gardez dans la bouche pour traiter les infections fongiques), car leur effet sur Zalviso n'a pas été étudié.

### **Zalviso et l'alcool**

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous utilisez Zalviso. L'alcool peut augmenter le risque de survenue de problèmes respiratoires graves.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Zalviso ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas de contraception.

Le sufentanil passe dans le lait maternel et peut entraîner des effets indésirables chez le nourrisson allaité. L'allaitement n'est pas recommandé pendant que vous prenez Zalviso.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zalviso altère votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines, car il peut provoquer de la somnolence, des étourdissements ou des troubles visuels. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines si vous éprouvez l'un de ces symptômes pendant ou après avoir été traité par Zalviso. Vous ne devez conduire et utiliser des machines qu'après un délai suffisant après votre dernière prise de Zalviso.

### **Zalviso contient de la laque aluminique de jaune orangé FCF (E110)**

Zalviso contient le colorant laque aluminique de jaune orangé FCF (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

### 3. Comment prendre Zalviso ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Les comprimés sublinguaux sont pris au moyen du dispositif d'administration Zalviso qui est un système ne délivrant qu'une seule dose sur demande. Après avoir reçu une dose, vous ne pourrez pas obtenir une autre dose pendant 20 minutes et vous ne pourrez pas prendre plus de 3 doses par heure.

Le dispositif fonctionnera pendant 3 jours (72 heures), qui est aussi la durée maximale recommandée de votre traitement.

Zalviso est placé sous la langue au moyen du dispositif d'administration de Zalviso. Vous pouvez contrôler votre traitement et devez activer le dispositif uniquement en cas de douleur à soulager.

Les comprimés fondent sous votre langue et ne doivent pas être écrasés, mâchés ou avalés. Vous ne devez pas manger ni boire, et vous devez parler le moins possible pendant les 10 minutes suivant chaque prise.

Zalviso ne doit être pris que dans un milieu hospitalier. Il n'est prescrit que par des médecins ayant l'expérience des médicaments antalgiques puissants comme Zalviso et connaissant les effets que le médicament peut avoir sur vous, en particulier sur votre respiration (voir « Mises en garde et précautions d'emploi » ci-dessus).

N'utilisez pas le dispositif d'administration si l'un des composants est visiblement endommagé.

Après votre traitement, le personnel médical récupèrera le dispositif d'administration Zalviso et éliminera les comprimés non utilisés selon les réglementations applicables. Le dispositif a été fabriqué de façon à ce que vous ne puissiez pas l'ouvrir.

#### **Si vous avez pris plus de Zalviso que vous n'auriez dû**

Le dispositif d'administration vous fera patienter 20 minutes entre les prises pour vous empêcher de prendre plus de Zalviso que vous ne devriez. Cependant, des symptômes de surdosage peuvent se manifester, notamment des problèmes respiratoires sévères tels qu'une respiration lente et superficielle, une perte de connaissance, une pression artérielle extrêmement basse, un collapsus et une rigidité musculaire. Si ces symptômes commencent à apparaître, avertissez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont des problèmes sévères de respiration tels qu'une respiration lente et superficielle, et qui peuvent même aller jusqu'à un arrêt de la respiration ou l'incapacité à respirer.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, arrêtez de prendre Zalviso et informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier.

**Effets indésirables très fréquents** (peut affecter plus d'un patient sur 10) : nausée, vomissement, fièvre.



**Effets indésirables fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

confusion, étourdissement, mal de tête, somnolence, accélération de la fréquence cardiaque, élévation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, constipation, indigestion, démangeaisons cutanées, crampes musculaires involontaires, secousses musculaires, difficulté à uriner.

**Effets indésirables peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) : réactions allergiques, manque d'intérêt ou d'émotions, nervosité, somnolence, sensation anormale de la peau, problèmes de coordination des mouvements musculaires, contractions musculaires, exagération des réflexes, troubles visuels, ralentissement de la fréquence cardiaque, bouche sèche, sudation excessive, éruption cutanée, peau sèche, frissons, faiblesse.

**Fréquence inconnue** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réactions allergiques sévères (choc anaphylactique), convulsion (crises convulsives), coma, rétrécissement de la pupille, rougeur de la peau, syndrome de sevrage.

### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Zalviso**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après EXP.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez au personnel médical d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations.**

### **Ce que contient Zalviso**

- La substance active est le sufentanil. Chaque comprimé sublingual contient 15 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).
- Les autres ingrédients sont les suivants : mannitol (E421), hydrogénophosphate de calcium (anhydre), hypromellose, croscarmellose sodique, acide stéarique, stéarate de magnésium, laque aluminique de jaune orangé FCF (E110) (voir la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zalviso »).

### **Aspect de Zalviso et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sublinguaux Zalviso sont des comprimés cylindriques plats de couleur orange. Les comprimés sublinguaux mesurent 3 mm de diamètre.

Les comprimés sublinguaux sont fournis dans des cartouches, contenant chacune 40 comprimés sublinguaux. Chaque cartouche est emballée dans un sachet avec un absorbeur d'oxygène.

Zalviso, comprimés sublinguaux est disponible en boîtes de 1, 10 et 20 cartouches et en emballages multiples contenant 40 (2 boîtes de 20), 60 (3 boîtes de 20) et 100 (5 boîtes de 20) cartouches, équivalant respectivement à 40, 400, 800, 1600, 2400 et 4000 comprimés sublinguaux. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen  
Allemagne  
Tel.: +49-241-569-0

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxemburg/Luxembourg**  
S.A. Grünenthal N.V.  
Lenneke Marelaan 8  
1932 Sint-Stevens-Woluwe  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel.: + 32 (0)2 290 52 00  
beinfo@grunenthal.com

**България**  
Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Česká republika**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Danmark**  
Grünenthal Denmark ApS  
Arne Jacobsens Allé 7  
2300 København S  
Tlf: + 45 88883200

**Deutschland**  
Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
DE-52078 Aachen  
Tel: + 49 241 569-1111  
service@grunenthal.com

**Eesti**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ελλάδα**  
Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**España**  
Grünenthal Pharma, S.A.  
C/Dr. Zamenhof, 36  
E-28027 Madrid  
Tel: + 34 (91) 301 93 00

**France**  
Laboratoires Grünenthal SAS  
Immeuble Eurêka  
19 rue Ernest Renan  
CS 90001  
F- 92024 Nanterre Cedex  
Tél. : + 33 (0)1 41 49 45 80

**Lietuva**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Magyarország**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Malta**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Nederland**  
Grünenthal B.V.  
De Corridor 21K  
NL-3621 ZA Breukelen  
Tel: + 31 (0)30 6046370  
info.nl@grunenthal.com

**Norge**  
Grünenthal Norway AS  
C.J. Hambros Plass 2C  
0164 Oslo  
Tlf: + 47 22996054

**Österreich**  
Grünenthal GmbH  
Campus 21, Liebermannstraße A01/501  
2345 Brunn am Gebirge  
Tel: + 43(0)2236 379 550-0

**Polska**  
Grünenthal GmbH  
+ 49 241 569-0

**Portugal**  
Grünenthal, S.A.  
Alameda Fernão Lopes, 12-8.º A  
P-1495 - 190 Algés  
Tel: +351 / 214 72 63 00

**România**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

Grünenthal Pharma Ltd  
4045 Kingswood Road,  
Citywest Business Park  
IRL – Citywest Co., Dublin  
Tel: + 44 (0)870 351 8960  
medicalinformationie@grunenthal.com

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

Grünenthal Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 4305 1

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

Grünenthal GmbH  
Puh/Tel: + 49 241 569-0

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Frösundaviks allé 15  
169 70 Solna  
Tél. : +46 (0) 86 434 060

**United Kingdom**

Grünenthal Ltd  
1 Stokenchurch Business Park  
Ibstone Road, HP14 3FE – UK

Tel: + 44 (0)870 351 8960  
medicalinformationuk@grunenthal.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.