

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dzuveo 30 microgrammes, comprimés sublinguaux

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

Chaque comprimé sublingual contient 30 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sublingual.

Comprimés ronds et plats de 3 mm de diamètre et de couleur bleue.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

Dzuveo doit uniquement être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale. Cet environnement doit disposer de l'équipement nécessaire et d'un personnel formé pour identifier et gérer une hypoventilation, ainsi que pour administrer un supplément d'oxygène et des antagonistes des opioïdes comme la naloxone. Dzuveo doit être prescrit et administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge des traitements par opioïdes, en particulier la gestion des effets indésirables des opioïdes tels que la dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

Dzuveo est fourni dans un applicateur jetable à dose unique et doit être administré par un professionnel de santé selon les besoins du patient, mais pas plus d'une fois par heure, soit une dose maximale de 720 microgrammes par jour. Dzuveo doit être réadministré plus fréquemment aux patients dont la douleur est plus forte une heure après le début du traitement par sufentanil qu'aux patients dont la douleur a diminué une heure après.

Dzuveo ne doit pas être utilisé pendant une durée de plus de 48 heures.

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement particulier de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, les patients âgés doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables liés au sufentanil (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Le sufentanil 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 du sufentanil chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Pour usage par voie sublinguale uniquement.

Dzuveo doit uniquement être administré par un professionnel de santé à l'aide d'un applicateur jetable à dose unique (voir rubrique 6.6). L'applicateur sert à aider le professionnel de la santé à placer le comprimé sous la langue, lorsque le patient le demande, selon ses besoins, en respectant un minimum d'une heure entre chaque dose.

Le comprimé sublingual administré doit se dissoudre sous la langue, et ne doit pas être mâché ni avalé. En cas d'ingestion la biodisponibilité orale de Dzuveo n'est que de 9 %, correspondant alors à une dose subthérapeutique. 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 d'un comprimé sublingual contenant 30 microgrammes de sufentanil. En cas de sécheresse importante de la bouche, le patient peut sucer un glaçon. Certains excipients insolubles du comprimé peuvent rester dans la bouche après la dissolution complète ; cela est normal et ne signifie pas que le patient n'a pas absorbé suffisamment de sufentanil.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions de manipulation des comprimés sublinguaux et de l'applicateur Dzuveo.

## **4.3 Contre-indications**

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

## **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).

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

L'utilisation concomitante de sufentanil et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques ou lorsque le sufentanil est utilisé en situation d'urgence.

### 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 du sufentanil 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 éventuels symptômes d'un surdosage de sufentanil (voir rubrique 4.9).

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

L'administration répétée d'opioïdes peut induire une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO).

L'abus ou le mésusage intentionnel de Dzuveo peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

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

#### Effets gastro-intestinaux

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

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

#### Hyperalgésie induite par les opioïdes

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

#### Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, une réduction de la dose totale des opioïdes doit être envisagée.

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 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<sub>max</sub>], 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 consécutif à l'augmentation de l'exposition serait compensée en pratique par une augmentation de la fréquence des prises (voir rubrique 4.2).

### Interaction avec les inhibiteurs calciques et/ou les bêta-bloquants

L'incidence et la sévérité d'une bradycardie et d'une hypotension avec le sufentanil peuvent être plus importants chez les patients suivant un traitement chronique par des inhibiteurs calciques et/ou des bêta-bloquants.

Les patients chez qui ces médicaments sont administrés simultanément doivent être suivis attentivement.

### 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.

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

Lorsque l'utilisation du sufentanil est envisagée chez un patient sous dépresseur du SNC, la durée d'utilisation du dépresseur du SNC et la réponse du patient doivent être évaluées, y compris le degré de tolérance pour la dépression du SNC. Si la prise de sufentanil est malgré tout nécessaire, le patient doit être surveillé étroitement et l'utilisation d'une dose plus faible du dépresseur du SNC administré simultanément doit être envisagée.

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

### 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

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du sufentanil chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le sufentanil ne devrait pas être administré pendant la grossesse, car il traverse le placenta et le centre respiratoire du fœtus est sensible aux opiacés. Si du sufentanil est administré à la mère pendant cette

période, un antidote pour l'enfant doit pouvoir être facilement disponible. Un traitement à long terme à base de sufentanil peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Le sufentanil 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. Il existe alors une forte probabilité d'une incidence chez le nouveau-né/nourrisson allaité. Une décision doit être prise en conséquence, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par sufentanil en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique concernant les effets du sufentanil sur la fertilité. Des études menées chez des rats ont mis en évidence une diminution de la fertilité et une mortalité embryonnaire accrue (voir rubrique 5.3).

## **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 sufentanil. Les patients ne peuvent conduire des véhicules et utiliser des machines que si un délai suffisant s'est écoulé depuis la dernière administration de sufentanil.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave lié au sufentanil est la dépression respiratoire ; cet effet a concerné 0,6 % des patients lors des essais cliniques menés avec le sufentanil.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques et après la commercialisation de produits contenant du sufentanil ont été les nausées, les vomissements et la fièvre ( $\geq 1/10$  patients) (voir rubrique 4.4).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
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>
Infections et infestations			Bronchite Conjonctivite infectieuse Pharyngite	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Lipome	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucocytose	Thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypocalcémie Hypoalbuminémie Hypokaliémie Hyponatrémie	Hypomagnésémie Hypoprotéinémie Hyperkaliémie Diabète Hyperglycémie Hyperlipémie Hypophosphatémie Hypovolémie	
Affections psychiatriques		Insomnie Anxiété État confusionnel	Agitation Apathie Névrose de type conversion Désorientation Euphorie Hallucinations Modifications de l'état mental Nervosité	
Affections du système nerveux		Céphalée Sensation vertigineuse Somnolence Sédation	Tremblements Ataxie Dystonie Hyperréflexie Sensations de brûlure Présyncope Paresthésie Hypoesthésie Léthargie Trouble de la mémoire Migraine Céphalées de tension	Convulsions Coma
Affections oculaires			Douleur oculaire Troubles visuels	Myosis
Affections cardiaques		Tachycardie Tachycardie sinusale	Bradycardie Angine de poitrine Fibrillation auriculaire Extrasystoles ventriculaires	

<b>Classification MedDRA par classe d'organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Hypertension orthostatique Bouffées vasomotrices Hypotension diastolique Hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hypoxie Douleurs laryngopharyngées Dépression respiratoire	Bradypnée Epistaxis Hoquets Apnée Atelectasie Hypoventilation Embolie pulmonaire Œdème pulmonaire Détresse respiratoire Insuffisance respiratoire Respiration sifflante	Arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Constipation Dyspepsie Flatulences Bouche sèche	Diarrhée Éructation Haut-le-cœur Gêne abdominale Distension abdominale Douleurs abdominales supérieures Inconfort épigastrique Gastrite Reflux gastro-œsophagien Hypoesthésie orale	
Affections hépatobiliaires			Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Hyperhidrose Hypoesthésie faciale Prurit généralisé Bulles Rash Sécheresse cutanée	Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires Contractions musculaires	Douleurs dorsales Douleur musculo-squelettique Douleur thoracique musculo-squelettique Douleur dans les extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire	Retard à la miction Oligurie Insuffisance rénale Douleur des voies urinaires	



<b>Classification MedDRA par classe d'organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre		Sensation de chaleur Fatigue Asthénie Frissons Gonflement local Douleur thoracique non cardiaque Gêne thoracique	Syndrome de sevrage
Investigations		Diminution de la saturation en oxygène Augmentation de la température corporelle	Augmentation de la pression artérielle Diminution de la fréquence respiratoire Augmentation de la glycémie Augmentation de la bilirubinémie Volume urinaire diminué Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase Augmentation de l'urémie Anomalies de l'onde T à l'ECG Anomalies de l'électrocardiogramme Augmentation des enzymes hépatiques Test de la fonction hépatique anormal	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Anémie postopératoire	Nausées liées à une intervention Iléus postopératoire Vomissements liés à une intervention Complications d'une stomie gastro-intestinale Douleur lors d'une intervention	

#### 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 de sufentanil 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, 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 1 000 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 diminuer 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

##### *Analgesie*

L'efficacité de Dzuveo a été évaluée lors de deux essais menés en double aveugle contre placebo portant sur 221 patients souffrant de douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères (intensité de la douleur de  $\geq 4$  sur une échelle de 0 à 10) après une chirurgie abdominale (étudiée jusqu'à 48 heures) ou orthopédique (bunionectomie) (étudiée jusqu'à 12 heures). Sur les 221 patients, 147 ont reçu un traitement actif et 74 ont reçu un placebo. Les patients étaient principalement des femmes (63 %), l'âge moyen était de 41 ans (de 18 à 74 ans), l'IMC de 15,8 à 53,5 kg/m<sup>2</sup>, la race était principalement blanche (69 %) et noire ou afro-américaine (21 %). L'intensité de la valeur initiale moyenne (ESM) dans ces essais était de 6,48 (0,21) pour l'essai de 12 heures sur la bunionectomie chez les patients traités par sufentanil et de 5,98 (0,30) chez les patients traités par placebo. Dans l'essai sur la chirurgie abdominale, l'intensité moyenne de la douleur à sa valeur initiale était de 5,61 (0,13) chez les patients traités par le sufentanil et de 5,48 (0,18) chez les patients traités par placebo.

Lors des deux essais, le critère principal d'efficacité était la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID) à son état initial (mesuré sur une échelle d'évaluation numérique à 11 points) sur 12 heures (SPID12). Les patients sous Dzuveo avaient un score SPID12 moyen supérieur à celui des patients sous placebo (25,8 vs 13,1) chez les patients ayant subi une chirurgie abdominale ( $P < 0,001$ ) et (5,93 vs -6,7) chez les patients ayant subi une bunionectomie ( $P = 0,005$ ) respectivement.

Le recours à un traitement analgésique de secours a été autorisé lors des deux études. Une proportion plus élevée de patients ont eu besoin d'un médicament de secours en raison d'une analgésie insuffisante dans le groupe placebo (64,8 %, 100 %; chirurgie abdominale, bunionectomie) que dans le groupe sufentanil (27,1 %, 70,0 %; chirurgie abdominale, bunionectomie). L'effet antalgique, mesuré par différences entre les scores d'intensité de la douleur à sa valeur initiale, était plus important ( $P < 0,05$ ) pour le sufentanil que pour le placebo dès 15 minutes après la première dose pour l'étude sur la chirurgie abdominale et dès 30 minutes pour l'étude sur la bunionectomie. La majorité (>90 %) des professionnels de la santé ont trouvé Dzuveo facile à utiliser.

Lors des deux essais cliniques contrôlés versus placebo, le nombre moyen de doses utilisées les six premières heures d'administration était de 2,8 comprimés, avec des doses moins fréquentes les six heures suivantes (moyenne de 1,7 comprimé). Sur 24 heures, le nombre moyen de doses de Dzuveo administrées était de 7,0 (210 microgrammes/jour). Dzuveo a dû être réadministré plus fréquemment aux patients chez qui la douleur était plus élevée une heure après le début du traitement par sufentanil que chez les patients chez qui la douleur a diminué une heure après.

##### *Dépression respiratoire*

Les doses analgésiques de sufentanil ont entraîné des effets déprimeurs respiratoires chez certains patients au cours des études cliniques. Toutefois, aucun patient traité par Dzuveo n'a nécessité l'utilisation d'un médicament contrebalançant l'effet des opiacés (p. ex. la naloxone).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

## Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sufentanil après administration du Dzuveo peuvent être décrites comme un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre. Cette voie d'administration permet d'atteindre une biodisponibilité absolue plus élevée que par voie orale (déglutie) 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 sufentanil en comprimés était de 53 % comparé à une perfusion intraveineuse d'une minute de la même dose.

Dans une étude portant sur un comprimé sublingual contenant 15 microgrammes de sufentanil (avec la même formulation que le comprimé de 30 microgrammes), une biodisponibilité considérablement inférieure de 9 % après une prise orale (déglutie) a été observée. 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 de sufentanil sont atteintes approximativement 60 minutes après une dose unique; cette durée est raccourcie à environ 40 minutes après des doses répétées toutes les heures. Lorsque Dzuveo a été administré toutes les heures, les concentrations plasmatiques de l'état d'équilibre étaient atteintes après 7 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

Avec Dzuveo, la clairance pour la première dose chez un patient type pesant 78,5 kg et âgé de 47 ans est de 84,2 L/h. La clairance à l'équilibre est de 129,3 L/h. Le poids et l'âge du patient sont des covariables clés jouant sur la clairance.

Après administration unique de Dzuveo, une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,4 heures (de 2,5 à 34,4 heures) a été observée. Après administrations multiples, une demi-vie d'élimination terminale moyenne plus longue atteignant 15,7 heures (intervalle de 2,4 à 42,7 heures) a été observée, 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.

## Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Suite à l'administration de Dzuveo, la durée clinique de l'analgésie est largement déterminée 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 l'administration d'une dose unique ou de doses multiples toutes les heures pendant 12 heures, la  $CST_{1/2}$  médiane restait de 2,3 heures : 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 0,1 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.

Les patients ayant nécessité l'administration de Dzuveo pour maintenir à 12 heures des concentrations plasmatiques en sufentanil atteignant en moyenne 40-50 pg/ml, n'ont pas montré d'effet lié à l'âge, à l'indice de masse corporelle (IMC), ou à une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

### Populations spécifiques

#### *Insuffisance rénale*

Une analyse pharmacocinétique de population des concentrations plasmatiques de sufentanil mesurées après l'utilisation de Dzuveo 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, Dzuveo doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population concernant Dzuveo, 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, Dzuveo doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation du sufentanil chez des patients pédiatriques.

#### *Patients âgés*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec Dzuveo chez les patients âgés. Pour Dzuveo, l'analyse pharmacocinétique de population a montré un effet de l'âge se traduisant par une baisse de 18 % de la clairance chez les patients âgés (plus de 65 ans)

### Effet de l'IMC sur le dosage

L'analyse pharmacocinétique de population utilisant le poids comme covariable a montré que les patients ayant un IMC élevé ont eu besoin d'administrations plus fréquentes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité pour la reproduction

Une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce a été menée chez des rats mâles et femelles. Une augmentation de la mortalité a été observée dans tous les groupes traités.

Des taux de grossesse plus faibles ont été constatés suite au traitement chez les rats mâles, ce qui laisse supposer un effet négatif potentiel sur la fertilité chez les mâles. Une augmentation de la résorption fœtale et une réduction de la taille de la portée ont été observées chez les femelles recevant une dose élevée, laissant supposer un potentiel de fœtotoxicité, probablement en lien avec la toxicité maternelle.

### Mutagénicité

Le test d'Ames n'a révélé aucune activité mutagène pour le sufentanil.

### Carcinogénicité

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 de sufentanil n'ont pas ou peu d'effet irritant local.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Hydrogénophosphate de calcium  
Hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Indigo carmine (E132)  
Acide stéarique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

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

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

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

Dzuveo est conditionné dans un applicateur à dose unique en polypropylène, qui est emballé dans une poche en film polyester/PEBD/aluminium/PEBD avec absorbeur d'oxygène.  
Dzuveo sera disponible en boîte de 5 et 10 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

#### Mode d'emploi de l'applicateur à dose unique

Produit à usage unique/Ne pas réutiliser

**Ne pas utiliser si la poche est descellée**

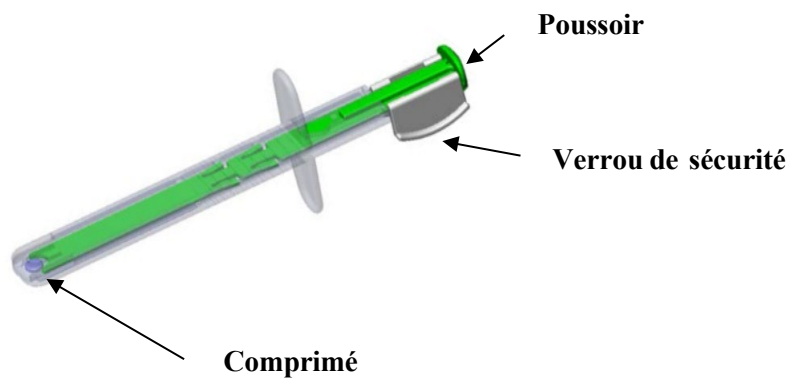
**Ne pas utiliser si l'applicateur à dose unique est endommagé**

Informez le patient de ne pas mâcher ou avaler le comprimé.

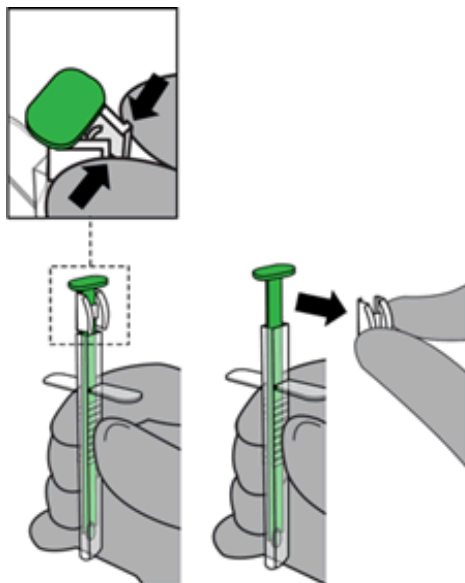
Informez le patient de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant l'administration du comprimé.

1. Lorsque vous êtes prêt à administrer le médicament, ouvrez la poche fendue sur le dessus. Celle-ci contient un applicateur à usage unique en plastique transparent avec un seul comprimé bleu logé dans l'embout et un absorbeur d'oxygène. Vous pouvez jeter l'absorbeur d'oxygène.

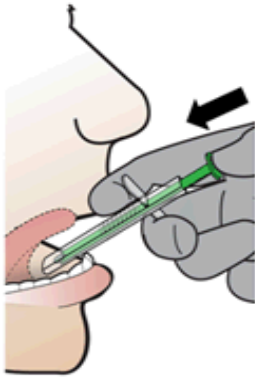
Le contenu de la poche est illustré ci-dessous :



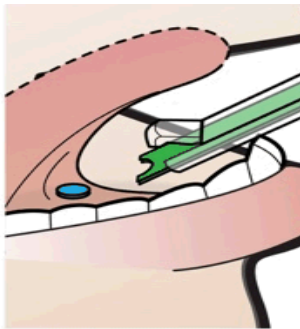
2. Retirez le verrou de sécurité blanc du poussoir vert en serrant ses deux côtés ensemble et en le détachant du poussoir. Jetez le verrou de sécurité.



3. Demandez au patient de coller sa langue à l'arrière du palais, si possible.
4. Reposez légèrement l'applicateur sur les dents ou les lèvres du patient.
5. Placez l'embout de l'applicateur sous la langue du patient et visez sa glande sublinguale.  
REMARQUE: Veuillez éviter le contact direct des muqueuses avec l'embout de l'applicateur.



6. Appuyez sur le poussoir vert pour délivrer le comprimé dans l'espace sublingual du patient et assurez-vous du bon emplacement du comprimé.



L'applicateur à dose unique 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

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
France

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

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

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

Date de première utilisation : 25 juin 2018

## 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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
France

## **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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions 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 adoptées 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 importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Dzuveo dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Dzuveo est commercialisé, tous les professionnels de la santé (c'est-à-dire les médecins, les pharmaciens hospitaliers et les infirmières) qui sont susceptibles de prescrire ou administrer le produit reçoivent un Guide pour les Professionnels de santé, présentant les informations essentielles permettant l'utilisation sûre et efficace de Dzuveo, et comprenant :

- la méthode d'utilisation du dispositif d'administration ;
- l'intervalle posologique minimum d'un comprimé sublingual par heure, afin de

prévenir/minimiser le risque important identifié de dépression respiratoire et le risque important potentiel de surdosage ;

- le message clé à transmettre lors du conseil aux patients à propos de la possible survenue d'une dépression respiratoire ou d'un surdosage ;
- des instructions détaillées sur la façon de prendre en charge un surdosage ou une dépression respiratoire.

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR 5 OU 10 POUCHES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dzuveo 30 microgrammes, comprimés sublinguaux  
sufentanil

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

Chaque comprimé sublingual contient 30 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé sublingual dans un applicateur à dose unique.  
5 x 1 comprimé sublingual dans un applicateur à dose unique.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sublinguale.  
À utiliser uniquement avec l'applicateur à dose unique.  
Ne pas mâcher ni avaler le comprimé.  
Intervalle d'une heure minimum entre chaque dose.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'oxygène.

**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**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
France

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

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**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.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CP:  
NS:  
NN:

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

**POCHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dzuveo 30 microgrammes, comprimés sublinguaux  
sufentanil

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

Chaque comprimé sublingual contient 30 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 applicateur à dose unique contenant 1 comprimé sublingual.

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie sublinguale.

À utiliser uniquement avec l'applicateur à dose unique.

Administrer le produit immédiatement après l'ouverture de la poche.

Ne pas mâcher ni avaler le comprimé.

Intervalle d'une heure minimum entre chaque dose.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE 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 son emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'oxygène.



**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**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
France

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

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**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.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**APPLICATEUR À DOSE UNIQUE**

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

Dzuevo 30 microgrammes, comprimés sublinguaux  
sufentanil

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### Dzuveo 30 microgrammes, comprimés sublinguaux sufentanil

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la présente notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

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

#### 1. Qu'est-ce que Dzuveo et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Dzuveo est le sufentanil qui appartient à un groupe d'antidouleurs puissants appelés opioïdes.

Le sufentanil est utilisé pour traiter les douleurs aiguës modérées à sévères chez les adultes dans un environnement sous surveillance médicale tel qu'un hôpital.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dzuveo

##### N'utilisez jamais Dzuveo

- 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 pulmonaires ou respiratoires graves.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Dzuveo. Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère 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 Dzuveo peut affecter votre respiration, votre médecin ou votre infirmier/ère 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 un transit intestinal anormalement lent ;
- avez une maladie de la vésicule biliaire ou du pancréas ;
- ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool, des médicaments délivrés sur ordonnance ou des drogues illicites ou présenté une dépendance à ces substances (« addiction ») ;
- fumez ;

- avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.

Ce médicament contient du sufentanil qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'analgésiques opioïdes est susceptible de diminuer l'efficacité du médicament (vous vous y habituez). Cela peut également conduire à une dépendance et à un abus pouvant entraîner un surdosage potentiellement mortel. Si vous craignez de devenir dépendant à Dzuveo, il est important que vous consultiez votre médecin.

Consultez votre médecin PENDANT l'utilisation de Dzuveo si :

- Vous ressentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à un dosage plus élevé de votre médicament tel que prescrit par votre médecin.

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dzuveo :

Troubles respiratoires liés au sommeil

- Dzuveo peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à maintenir le sommeil ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose peut être envisagée par votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Dzuveo**

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

- du kétoconazole, qui est utilisé dans le traitement des infections fongiques, médicament qui pourrait avoir un effet sur la façon dont votre organisme métabolise le sufentanil ;
- tout médicament pouvant vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif), tels que somnifères, médicaments contre l'anxiété (par ex. benzodiazépines), tranquillisants ou autres opioïdes, car ceux-ci peuvent augmenter le risque de problèmes respiratoires graves, entraîner un coma et mettre votre vie en danger ;
- Médicaments utilisés pour le traitement de la dépression comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Ces médicaments ne doivent être ni pris dans les deux semaines précédant l'administration de Dzuveo ni simultanément.
- Médicaments utilisés pour le traitement de la dépression comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Il est déconseillé de prendre ces médicaments en même temps que Dzuveo.
- Médicaments pour traiter l'épilepsie, les douleurs nerveuses ou l'anxiété (gabapentine et prégabaline) car ils peuvent augmenter le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et peut mettre votre vie en danger.
- d'autres médicaments qui sont également pris par voie sublinguale (placés sous la langue où ils se dissolvent) ou des médicaments qui 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 Dzuveo n'a pas été étudié ;
- des opioïdes sur prescription médicale régulière (par ex. morphine, codéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone) ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine (douleur thoracique), connus sous le nom d'inhibiteurs calciques ou bêta-bloquants, comme le diltiazem et la nifédipine.

### **Dzuveo avec de l'alcool**

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous utilisez Dzuveo. L'alcool peut augmenter le risque

d'apparition de problèmes respiratoires graves.

### **Grossesse et allaitement**

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

Dzuveo 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.

Dzuveo 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 Dzuveo.

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

Dzuveo 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 sufentanil. Vous ne devez conduire et utiliser des machines qu'après un délai suffisant après votre dernière prise de Dzuveo.

### **Dzuveo contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est à dire. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Dzuveo**

Ce médicament doit vous être administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère utilisant le dispositif d'administration à dose unique. Vous ne pouvez vous administrer vous-même ce médicament.

Dzuveo ne doit être pris que dans un environnement sous surveillance médicale, tel qu'un hôpital. Il n'est prescrit que par un médecin ayant l'expérience des médicaments antalgiques puissants comme le sufentanil 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).

La dose recommandée est de maximum un comprimé sublingual (30 microgrammes) par heure. Le comprimé sublingual vous sera administré par un professionnel de la santé à l'aide de l'applicateur jetable à dose unique. L'applicateur aidera le professionnel de santé à placer un comprimé sous votre langue. Les comprimés se dissolvent sous votre langue et ne doivent pas être mâchés ni avalés. Le comprimé ne pourra soulager votre douleur qu'à condition que vous le laissiez se dissoudre sous votre langue. Il vous est recommandé de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant chaque administration.

Vous devez respecter un minimum d'une heure entre chaque dose. La dose quotidienne maximale est de 720 microgrammes (24 comprimés par jour).

Dzuveo ne doit pas être utilisé pendant plus de 48 heures.

Après votre traitement, le personnel médical éliminera l'applicateur selon les réglementations applicables.

### **Si vous avez utilisé plus de Dzuveo que vous n'auriez dû**

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/ère.

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

#### 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.

##### **Effets indésirables graves**

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, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

##### **Effets indésirables très fréquents (peut affecter plus d'un patient sur 10):**

Nausées ou sensation de malaise, vomissements et sensation de chaleur.

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

- Incapacité ou difficulté à dormir, anxiété ou confusion, étourdissements.
- Mal de tête, somnolence.
- Accélération de la fréquence cardiaque, élévation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle.
- Faible taux d'oxygène dans le sang, sensation de douleur dans la partie inférieure de la gorge, respiration lente et superficielle.
- Bouche sèche, flatulence (ballonnements), constipation, indigestion ou reflux.
- Réactions allergiques, démangeaisons de la peau.
- Contractions et spasmes musculaires.
- Incapacité à uriner.
- Ce médicament peut également causer des changements dans les taux de globules rouges, de globules blancs, de calcium, d'albumine, de potassium et de sodium dans votre sang qui ne peuvent être identifiés que par un test sanguin. Si vous faites un test sanguin, assurez-vous que votre médecin sait que vous prenez ce médicament.

##### **Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100):**

- Inflammation des poumons, rougeur et inflammation des yeux, inflammation de la gorge.
- Dépôts graisseux sous la peau.
- Incapacité à gérer la glycémie (diabète), augmentation du cholestérol.
- Sentiment d'agitation, manque d'intérêt ou d'émotion, manque d'énergie, désorientation, sentiment d'exaltation, hallucinations, nervosité.
- Problèmes de coordination des mouvements musculaires, contractions musculaires, tremblements ou tremblements excessifs, exagération des réflexes, sensation de brûlure, sensation de faiblesse, sensation anormale de la peau (picotements, fourmillements), sensations d'engourdissement en général, fatigue, oublis, migraines ou céphalées de tension.
- Troubles visuels, douleur oculaire.
- Ralentissement de la fréquence cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, angine ou autre inconfort thoracique.
- Élévation ou diminution de la pression artérielle lorsque vous vous levez, rougissement de la peau.
- Respiration lente ou difficile (y compris pendant le sommeil), saignements de nez, hoquets.
- Douleur thoracique et difficultés respiratoires causées par un caillot de sang dans les poumons, liquide dans les poumons, respiration sifflante.
- Diarrhée, éructations, inflammation de la paroi de l'estomac ou gastrite, ballonnements, reflux acide, vomissements, douleurs à l'estomac ou inconfort à l'estomac.
- Formation d'ampoules, transpiration excessive, éruption cutanée, peau sèche, engourdissement de la bouche ou du visage.
- Douleur au dos, à la poitrine ou à d'autres parties du corps, douleur aux extrémités.
- Difficulté à uriner, urines très odorantes, douleur au moment d'uriner, insuffisance rénale.
- Gonflement, sensations inconfortables dans la poitrine, frissons et faiblesse (manque

d'énergie). Ce médicament peut également causer des changements dans les taux de plaquettes (qui aident votre sang à coaguler), de magnésium, de protéines, de sucre, de graisses, de phosphates et de plasma dans votre sang qui ne peuvent être identifiés que par un test sanguin. Si vous faites un test sanguin, assurez-vous que votre médecin sait que vous prenez ce médicament.

**Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):**

- Réactions allergiques sévères (choc anaphylactique), convulsions (crises convulsives), coma, rétrécissement de la pupille, rougeur de la peau.
- Syndrome de sevrage qui peut inclure des symptômes tels que l'agitation, l'anxiété, les douleurs musculaires, l'insomnie, la transpiration et les bâillements.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la présente 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 Dzuveo**

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

Votre docteur ou votre infirmier/ère doit s'assurer que:

- vous n'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois ;
- le médicament est conservé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité ;
- ce médicament ne doit pas être utilisé s'il présente des signes visibles de détérioration.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Le professionnel de santé éliminera tous les déchets conformément aux politiques de l'hôpital. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

**Ce que contient Dzuveo**

- La substance active est le sufentanil. Chaque comprimé sublingual contient 30 microgrammes de sufentanil (sous forme de citrate).
- Les autres composants sont les suivants : mannitol (E421), phosphate dicalcique, hypromellose, croscarmellose sodique, Indigo carmine (E133), acide stéarique et stéarate de magnésium.

**Comment se présente Dzuveo et contenu de l'emballage extérieur**

Dzuveo est un comprimé sublingual rond et plat de couleur bleue. Il mesure 3 mm de diamètre et est contenu dans un applicateur à dose unique (étiqueté [sublingual tablet]). L'applicateur, avec le comprimé à l'intérieur, est emballé dans une poche.

Chaque poche contient un applicateur et un comprimé de 30 microgrammes de sufentanil.

Chaque paquet contient 5 ou 10 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

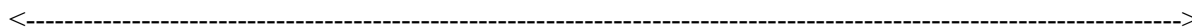
**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming



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



**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:**

Mode d'emploi de l'applicateur à dose unique

Produit à usage unique/Ne pas réutiliser.

**Ne pas utiliser si la poche est descellée.**

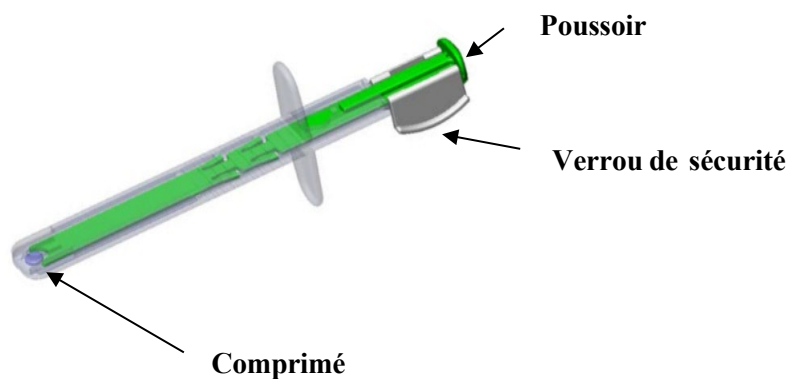
**Ne pas utiliser si l'applicateur à dose unique est endommagé.**

Informez le patient de ne pas mâcher ou avaler le comprimé.

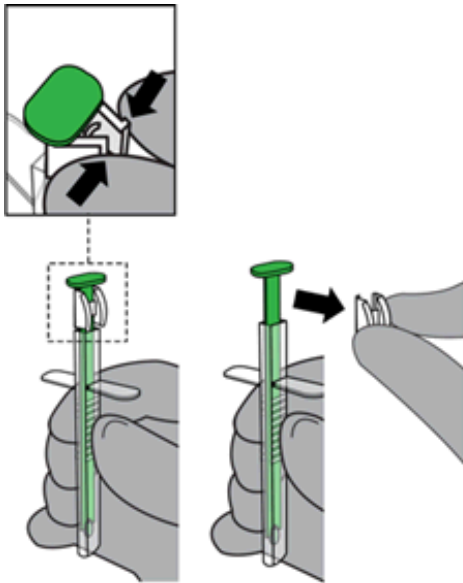
Informez le patient de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant l'administration du comprimé.

1. Lorsque vous êtes prêt à administrer le médicament, ouvrez la poche fendue sur le dessus. Celle-ci contient un applicateur à usage unique en plastique transparent avec un seul comprimé bleu logé dans l'embout et un absorbeur d'oxygène. Vous pouvez jeter l'absorbeur d'oxygène.

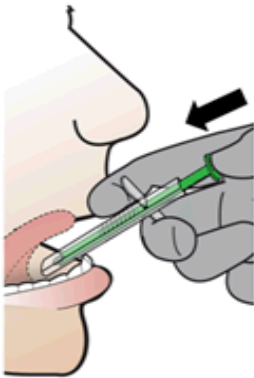
Le contenu de la poche est illustré ci-dessous:



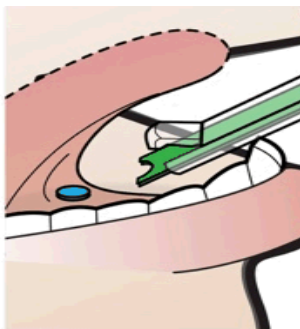
2. Retirez le verrou de sécurité blanc du poussoir vert en serrant ses deux côtés ensemble et en le détachant du poussoir. Jetez le verrou de sécurité.



3. Demandez au patient de coller sa langue à l'arrière du palais, si possible.
4. Reposez légèrement l'applicateur sur les dents ou les lèvres du patient.
5. Placez l'embout de l'applicateur sous la langue du patient et visez sa glande sublinguale.  
REMARQUE: Veuillez éviter le contact direct des muqueuses avec l'embout de l'applicateur.



6. Appuyer sur le poussoir vert pour délivrer le comprimé dans l'espace sublingual du patient et assurez-vous du bon emplacement du comprimé.



L'applicateur à dose unique doit être éliminé conformément aux pratiques de l'établissement et à la réglementation locale en vigueur.

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le sufentanil, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH) est un phénomène bien connu et il a été clairement montré qu'aucun opioïde particulier n'était dénué d'effets OIH. Le PRAC est d'avis que l'information produit de tous les produits contenant du sufentanil doit être mise à jour afin d'inclure une mise en garde appropriée concernant les caractéristiques de ce phénomène et la façon de procéder si l'on suspecte son apparition. Il est donc proposé une mise à jour de la rubrique 4.4. du RCP et de la rubrique 2 de la notice.

Il existe un faisceau de preuves et un certain nombre de publications montrant un risque accru de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et de décès dû à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes, considéré comme un effet de classe. Une mise en garde correspondante est introduite dans les informations sur le produit.

Les données de la littérature suggèrent, d'après des études observationnelles et interventionnelles, que les opioïdes sont un facteur de risque d'apnée centrale du sommeil (ACS). Il existe également des éléments probants indiquant que les opioïdes augmentent le risque de manière dose-dépendante et que l'effet est réversible à l'arrêt des opioïdes ou à la réduction de la dose. Un nombre croissant de publications sur le sujet trouvées dans le domaine public suggèrent un effet de classe des opioïdes. Il existe une théorie plausible selon laquelle l'effet des opioïdes sur le SNC influence le cycle respiratoire. Les informations sur le produit sont mises à jour en conséquence.

Enfin, il est proposé d'harmoniser la rubrique 4.4. du RCP et la rubrique 2 de la notice concernant le potentiel d'abus et l'accoutumance, avec celles des autres produits contenant du sufentanil.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au sufentanil, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) contenant du sufentanil demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées pour les informations sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché.