

MONOGRAPHIE

DENOMINATION DU MEDICAMENT

SOPHIDONE LP® 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, gélule à libération prolongée.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'hydromorphone.....	4 mg
équivalent à hydromorphone base.....	3,56 mg
Chlorhydrate d'hydromorphone.....	8 mg
équivalent à hydromorphone base.....	7,12 mg
Chlorhydrate d'hydromorphone.....	16 mg
équivalent à hydromorphone base.....	14,24 mg
Chlorhydrate d'hydromorphone.....	24 mg
équivalent à hydromorphone base.....	21,36 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.

Posologie et mode d'administration

Posologie initiale

La posologie doit être adaptée en fonction de la sévérité de la douleur, de la réponse individuelle du patient et des besoins antérieurs en opioïde fort du patient. Les gélules d'hydromorphone à libération contrôlée doivent être administrées à 12 heures d'intervalle.

Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine administrés par voie orale.

En raison de données cliniques et pré-cliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.

Population pédiatrique

Chez les enfants de moins de 7 ans:

SOPHIDONE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 7 ans (voir rubrique « Contre-indications »).

Chez les enfants de 7 à 15 ans :

En raison de données cliniques et pré-cliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.

Populations particulières

Patients âgés

L'administration d'hydromorphone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose réduite et ajuster la posologie selon les besoins et la tolérance du patient.

Patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée

L'administration d'hydromorphone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose réduite et ajuster la posologie selon les besoins et la tolérance du patient.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'administration d'hydromorphone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose réduite et ajuster la posologie selon les besoins et la tolérance du patient.

Adaptation de la posologie

L'adaptation posologique se justifie lorsque la posologie antérieurement prescrite se révèle insuffisante. Il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 heures sur un palier qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée. En pratique, en début de traitement, une évaluation quotidienne est recommandée. Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Arrêt de traitement

Il convient de réduire les doses d'hydromorphone progressivement afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Mode d'administration

Voie orale.

- Les gélules à libération prolongée ou leur contenu (les granules) doivent être avalés entiers sans être croqués, mâchés ou écrasés.
- Dans le cas où les gélules ne peuvent être avalées, leur contenu peut être administré directement dans une alimentation semi-solide (purée, confiture, yaourt, compote).

Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité au chlorhydrate d'hydromorphone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » ,
- douleur aiguë,
- insuffisance respiratoire décompensée,
- enfant de moins de 7 ans,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- épilepsie non contrôlée,
- allaitement,
- association avec la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine, le nalméfène et la naltrexone (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- association avec les IMAO sélectifs ou non, ou arrêt des IMAO depuis moins de deux semaines.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Cette forme pharmaceutique ne constitue pas un traitement d'urgence de la douleur.

Les gélules à libération prolongée ou leur contenu (les granules) doivent être avalés entiers, sans être croqués, mâchés ou écrasés. L'administration de granules d'hydromorphone écrasés, sucés ou croqués conduit à une libération prolongée rapide et une absorption d'une quantité d'hydromorphone potentiellement fatale (voir rubrique « Surdosage »).

Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus de dépendance. En effet, en cas d'utilisation prolongée et répétée, le patient peut développer une tolérance au médicament et avoir besoin d'augmenter progressivement les doses pour maintenir l'analgésie. Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

L'hydromorphone est un stupéfiant qui présente un risque d'abus équivalent aux autres opioïdes forts. L'hydromorphone peut donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) et à un usage abusif par des

personnes présentant un risque de troubles addictifs. L'hydromorphone, comme les autres opioïdes, doit donc être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Toutefois, des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme ne contre-indiquent pas la prescription de l'hydromorphone si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur, mais une surveillance particulière du traitement est recommandée.

L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une dépendance physique et un syndrome de sevrage peut apparaître lors d'un arrêt brutal du traitement. Le syndrome de sevrage est, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. L'apparition de ce syndrome de sevrage sera évitée par une diminution progressive des doses.

L'hydromorphone n'est pas adaptée au traitement des pharmacodépendances majeures aux opioïdes.

A des doses élevées, il peut apparaître de très rares cas d'hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'hydromorphone. Dans ce cas, une réduction posologique ou un changement d'antalgie peut s'avérer nécessaire.

Précautions d'emploi

L'hydromorphone doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique :

La posologie d'hydromorphone doit être prudente car son métabolisme et son élimination sont mal connus.

Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément :

Il convient alors d'adapter les doses d'hydromorphone aux résultats du traitement appliqué.

Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire :

La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation. Il importe de diminuer les doses d'hydromorphone lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

Chez les patients présentant une hypotension accompagnée d'une hypovolémie :

En cas d'hypovolémie, l'hydromorphone peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration d'hydromorphone.

Chez les personnes âgées :

Leur sensibilité particulière aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale.

Les co-prescriptions, lorsqu'elles comportent des antidépresseurs tricycliques notamment, augmentent *a fortiori* la survenue d'effets indésirables comme la confusion ou la constipation. Une pathologie uréthro-prostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire. L'usage de l'hydromorphone ne doit pas pour autant être restreint chez la personne âgée dès l'instant qu'il s'accompagne de ces précautions.

Troubles mictionnels :

Il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.

Constipation :

Il est impératif de rechercher et prendre en charge toute constipation ou syndrome occlusif avant et pendant le traitement.

Traumatisme crânien :

En raison du risque d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de l'hydromorphone devra être prudente.

Sportifs :

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient du chlorhydrate d'hydromorphone et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

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

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ IMAO sélectifs ou non

Avec certains dérivés morphiniques, il a été décrit un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: apparition (éventuellement brutale) d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès: symptômes psychiques (agitation, confusion, coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperreflexie...), végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs...), digestifs (diarrhées).

En raison de l'absence de données avec l'hydromorphone, en cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 15 jours avant la mise en route d'un traitement par hydromorphone.

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations déconseillées

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, morphine, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol)

+ Antitussifs morphine-like (dextrometorphane, noscapine, pholcodine)

+ Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

+ Benzodiazépines et apparentés

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que l'hydromorphone n'est pas tératogène à des doses inférieures ou égales aux doses maximales tolérées chez le rat et le lapin.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'hydromorphone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'hydromorphe est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et une surveillance prénatale orientée.

Par ailleurs, des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, l'usage prolongé d'hydromorphe pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.

Allaitement

En raison de son administration chronique, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement.

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

En raison de la baisse possible de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements, une constipation. Les premiers sont transitoires et leur persistance doit faire rechercher une cause associée. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement, et notamment la constipation. Ils peuvent nécessiter le plus souvent une thérapeutique correctrice.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations,
- dépression respiratoire,
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps,
- rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale,
- syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal (avec anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies),
- syndrome de sevrage néonatal.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage

Symptômes

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma, sont également observés.

Conduite d'urgence:

- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

En raison de la forme à libération prolongée, SOPHIDONE L.P. continuera à augmenter la charge d'hydromorphone pendant 12 heures après son administration ; la naloxone ayant une courte durée d'action, le patient devra être surveillé jusqu'au rétablissement d'une ventilation spontanée.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Analgésique opioïde, Alcaloïdes naturels de l'opium. Code ATC : N02AA03

(N : système nerveux central)

L'hydromorphone est un agoniste opioïde pur des récepteurs μ et δ . Les effets pharmacologiques de l'hydromorphone et de la morphine ne diffèrent pas de façon notable.

L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5.

L'hydromorphone et les opioïdes qui lui sont reliés agissent principalement sur le système nerveux central et sur l'intestin.

Les effets sont divers et incluent une analgésie, une somnolence, des changements de l'humeur, une dépression respiratoire, une diminution de la motilité gastro-intestinale, des nausées et vomissements, et une modification des systèmes endocrinien et neurovégétatif.

Système endocrinien :

Les opioïdes ont une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique. Certaines modifications ont été observées telles qu'une augmentation de la prolactinémie et une diminution du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des symptômes cliniques.

Système hépatobiliaire :

Les opioïdes peuvent provoquer des spasmes des voies biliaires.

Autres effets pharmacologiques :

Les études animales et *in vitro* indiquent différents effets des opioïdes naturels, telle que la morphine, sur les composantes du système immunitaire. La conséquence clinique de ces observations n'est pas connue.

Propriétés pharmacocinétiques

L'hydromorphone est absorbée au niveau des voies gastro-intestinales, et elle subit une élimination présystémique qui résulte, pour la forme à 4 mg, en une biodisponibilité orale voisine de 36 % (22-62%). Elle est métabolisée et excrétée dans les urines, principalement sous la forme de dérivé conjugué et en quantités plus faibles d'hydromorphone inchangée, de dihydroisomorphine et de dihydromorphine. Les gélules d'hydromorphone à libération prolongée donnent des concentrations plasmatiques thérapeutiques durant 12 heures

Données de sécurité préclinique

L'hydromorphone est reliée à la morphine sur le plan structural, et ce composé est un métabolite de la morphine, de la codéine et de la dihydrocodéine. Comme avec certains dérivés de la classe des opioïdes, l'hydromorphone a démontré un potentiel mutagène lors d'un test *in vitro* (test sur lymphome de souris avec activation métabolique) à des concentrations supérieures à celles susceptibles d'être atteintes chez l'homme.

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence *in vitro* dans un test sur bactéries, et *in vivo* dans le test du micronucleus chez la souris.

Les résultats des études de tératologie chez le rat et le lapin ont démontré que l'hydromorphone n'est pas tératogène à des doses inférieures ou égales aux doses maximales tolérées.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Cellulose microscristalline, hypromellose 15 cps, éthylcellulose, silice colloïdale anhydre, sébaçate de dibutyle

Composition de l'enveloppe de la gélule:

4 mg : gélatine, laurilsulfate de sodium, érythrosine, indigotine, dioxyde de titane

8 mg : gélatine, laurilsulfate de sodium, érythrosine, dioxyde de titane

16 mg : gélatine, laurilsulfate de sodium, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir

24 mg : gélatine, laurilsulfate de sodium, indigotine, dioxyde de titane

Composition de l'encre d'impression de la gélule:

Gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol

Incompatibilités

Sans objet

Durée de conservation

2 ans

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25° C et à l'abri de l'humidité.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MUNDIPHARMA SAS

7-11 QUAI ANDRE CITROEN

75015 PARIS

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

4 mg (B/14) : 34009 348 901 3 0 (12,16€).

8 mg (B/14) : 34009 348 904 2 0 (23,57€).

16 mg (B/14) : 34009 348 906 5 9 (42,87€).

24 mg (B/14) : 34009 348 908 8 8 (59,22€).

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

16 mars 2017.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiants

Prescriptions sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours.

Agréé Coll., Remboursement Sec. Soc. à 65 %

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris

Information médicale : 01 40 65 29 29

® : **SOPHIDONE** est une marque enregistrée.

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à l'organisation de la Visite Médicale. Les destinataires des fichiers sont les Laboratoires Mundipharma. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit d'accès et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez vous adresser à Mundipharma – Pharmacien Responsable.