

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

PALLADONE L.P. 4 mg, gélule à libération prolongée

27 MAR. 2003

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**3. FORME PHARMACEUTIQUE****4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

4.2 Posologie et mode d'administrationMode d'administration

- Les gélules doivent être avalées entières sans être mâchées.
- Les gélules d'hydromorphone à libération prolongée devraient être administrées à 12 heures d'intervalle.
- 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).

Posologie

La posologie dépend de la sévérité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine administrés par voie orale.

- Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique, les doses seront réduites et ajustées selon les besoins du patient.
- 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.

L'adaptation posologique se justifie lorsque la posologie antérieurement prescrites 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.

4.3 Contre-indications

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

- 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 et la pentazocine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- association avec les IMAO sélectifs ou non.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, en cas de :

- grossesse
- association avec l'alcool ou les médicaments contenant de l'alcool.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.

On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.

L'hydromorphone est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois la prescription d'hydromorphone si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

Précautions particulières d'emploi

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

- *chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique :*
la posologie d'hydromorphone doit être prudente car son métabolisme et son élimination sont mal connues.

- *lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément* :
il convient alors d'adapter les doses d'hydromorphone aux résultats du traitement appliqué.
- *chez l'insuffisant 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 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.
- *constipation* :
il est impératif de rechercher et prendre en charge toute constipation ou syndrome occlusif avant et pendant le traitement.
- *hypertension intracrânienne* :
en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de l'hydromorphone devra être prudente.
- *sportifs* :
l'hydromorphone induit une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Associations contre-indiquées :

- + **Agonistes-antagonistes morphiniques (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.

Association déconseillée :

+ Alcool :

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

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

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

Associations à prendre en compte :

+ Autres dépresseurs du système nerveux central, tels que autres dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés :

Majoration de la dépression centrale (sédation et respiration) pouvant avoir des conséquences importantes notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

4.6 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 foetotoxique de l'hydromorphone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'hydromorphone 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.

Allaitement

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

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

En raison de la baisse 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 certains médicaments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.8 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.

4.9 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ANALGÉSQUES,

code ATC : N02AA03

(N : système nerveux central).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

5.2 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 micronucléus 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NAPP LABORATOIRES
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge CB4 4GW

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II**NOTICE****1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION**

PALLADONE L.P. 4 mg, gélule à libération prolongée

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE**d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

ANALGÉSQUES

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT**

Ce médicament est préconisé dans les douleurs intenses en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine.

3. ATTENTION !**a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT
(CONTRE-INDICATIONS)**

Ce médicament ne DOIT PAS ÊTRE utilisé, en cas de :

- douleur de durée brève.
- insuffisance respiratoire décompensée.
- maladie grave du foie.
- épilepsie non contrôlée.
- enfants de moins de 7 ans.
- allaitement.
- ainsi qu'en association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (substances ayant des propriétés comparables à celles de la morphine) et avec certains antidépresseurs (IMAO).

Ce médicament est GÉNÉRALEMENT déconseillé, sauf avis contraire de votre médecin :

- en cas de grossesse
- en association avec l'alcool.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

b) MISES EN GARDE SPECIALES

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

En cas de traitement prolongé par l'hydromorphone, il est impératif de ne pas stopper brutalement le traitement, car cela expose à la survenue d'un syndrome de sevrage.

L'augmentation progressive des doses, lorsqu'elle est nécessaire et même si elles sont élevées, n'expose pas au risque d'apparition d'une accoutumance.

Ce médicament, lorsqu'il est mal utilisé, peut entraîner une dépendance physique et psychique.

Une toxicomanie, antérieure ou actuelle, n'empêche pas la prescription de morphine si celle-ci est nécessaire.

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament doit être utilisé *AVEC PRÉCAUTION* :

- chez les personnes âgées,
- chez les enfants de 7 à 15 ans,
- chez l'insuffisant respiratoire,
- chez l'insuffisant rénal,
- chez l'insuffisant hépatique
- en cas de pression élevée dans le crâne,
- en cas de constipation (signalez toute constipation à votre médecin pour qu'il vous donne un traitement adapté).

La prise d'alcool est fortement déconseillée.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS et notamment la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (substances ayant des propriétés comparables à celles de la morphine) et avec certains antidépresseurs (IMAO). IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Grossesse :

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin.

Allaitement :

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE OU DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques liés à la baisse de vigilance induite par ce médicament, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres médicaments.

g) SPORTIFS

L'attention est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif induisant une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**4. COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT****a) POSOLOGIE**

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MÉDICALE.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières sans être mâchées.

Il est également possible au cas où les gélules ne peuvent être avalées d'ouvrir les gélules et de mélanger leur contenu dans un aliment semi-solide (purée, confiture, compote, yaourt...), juste avant leur administration par voie orale.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MÉDICALE.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRE

Ce médicament doit être pris en deux prises journalières, espacées par un intervalle de 12 heures.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MÉDICALE.

d) DUREE DU TRAITEMENT

N'arrêtez pas la prise de ce médicament sans l'avis de votre médecin.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MÉDICALE.

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle, prévenir d'urgence un médecin.

f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE

Demander l'avis de votre médecin.

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

L'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut entraîner un syndrome de sevrage.
Ne pas arrêter brutalement votre traitement.

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- . somnolence
- . nausées et vomissements,
- . constipation,
- . confusion.

Ont également été rapportés :

- . sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations (perception anormale d'un objet qui n'existe pas dans la réalité),
- . augmentation de la pression intracrânienne se traduisant par des maux de tête voire des vomissements,
- . rétention urinaire en cas de troubles de la prostate,
- . insuffisance respiratoire
- . dépendance physique.

SIGNELEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

- a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**
- c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE