

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NHydromorph•IR®

**Comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone
2, 4 et 8 mg**

**Purdue Pharma Std.
Analgésique opiacé
ATC : N02AA03**

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

N° de contrôle 100860

DATE DE PRÉPARATION :
15 décembre 2004

DATE DE RÉVISION :
18 avril 2006

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Hydromorph•IR®

Comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone
2, 4 et 8 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opiacé

ACTIONS

L'hydromorphone, un agoniste semi-synthétique des récepteurs μ opiacés, est une cétone hydrogénée de morphine qui présente les propriétés pharmacologiques typiques des analgésiques opiacés. L'hydromorphone et les opiacés apparentés produisent leurs principaux effets sur le système nerveux central et les voies digestives. Ces effets incluent l'analgésie, la somnolence, l'obscurcissement des capacités mentales, les sautes d'humeur, l'euphorie ou la dysphorie, la dépression respiratoire, la suppression de la toux, une baisse de la motilité gastro-intestinale, des nausées, des vomissements, une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien, une augmentation de la pression biliaire, une constriction en trou d'épingle des pupilles, une augmentation de l'activité parasympathique et une hyperglycémie passagère.

Dans les études sur la douleur aiguë chez l'homme, les estimations de la puissance analgésique relative de l'hydromorphone administré par voie parentérale par rapport à celle de la morphine varient d'environ 7:1 à 11:1.

Le rapport entre la concentration plasmatique d'hydromorphone et l'effet analgésique n'a pas été bien établi. Chez les patients atteints de douleur chronique, l'hydromorphone devrait être administré à la dose requise pour soulager de façon satisfaisante la douleur sans entraîner d'effets secondaires intraitables.

Il n'y a pas de limite intrinsèque à l'effet analgésique de l'hydromorphone. Comme avec la morphine, des doses adéquates soulageront les douleurs même les plus intenses. Au point de vue clinique toutefois, des limites posologiques sont imposées par les réactions indésirables, essentiellement dépression respiratoire, nausées et vomissements, qui peuvent être associées aux doses élevées.

Pharmacocinétique : Après l'administration orale des comprimés d'hydromorphone à libération traditionnelle, le médicament est rapidement absorbé et, comme la morphine, il subit une première transformation (environ 50 %), probablement en raison d'un métabolisme hépatique. La demi-vie d'élimination terminale après l'administration intraveineuse est d'environ 2,5 à 3,0 heures. On a intraveineuses établi que la pharmacocinétique de l'hydromorphone est linéaire sur une gamme de doses allant de 10 à 40 µg/kg. Le principal mode d'élimination est par excrétion urinaire sous forme d'hydromorphone-3-glycuroconjugué qui, à l'état stationnaire, est présent dans le plasma à des concentrations d'environ 26 fois celles du médicament mère. L'activité pharmacologique de ce métabolite et des autres métabolites de l'hydromorphone chez l'homme n'a pas été établie.

Hydromorph•IR[®] (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) administré toutes les 4 heures est bioéquivalent aux comprimés de Dilaudid[®] administrés toutes les 4 heures.

Dilaudid® est un produit des Laboratoires Abbott Ltée.

INDICATIONS

Hydromorph•IR® (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée ou intense.

CONTRE-INDICATIONS

Hydromorph•IR® (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) ne doit pas être administré à des patients présentant les états suivants : hypersensibilité aux analgésiques opiacés, à l'hydromorphone ou à toute autre composante du produit; crises d'asthme ou autres troubles obstructifs des voies aériennes et dépression respiratoire aiguë; hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang; cœur pulmonaire; alcoolisme aigu; delirium tremens; dépression grave du SNC; troubles convulsifs; augmentation de la pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne; traumatisme crânien; abdomen aigu soupçonné; prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours du traitement).

MISES EN GARDE

Abus des formulations opiacées : **Hydromorph•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) est conçu pour utilisation orale seulement. L'abus peut entraîner un surdosage et le décès. Ce risque s'accroît lorsque **Hydromorph•IR** est pris avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. Avec l'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, spécialement le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques.

On doit aviser les patients de ne pas donner Hydromorph•IR à d'autres que le patient pour qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris le décès.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **Hydromorph•IR**, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Hydromorph•IR devrait être utilisé avec prudence en période préopératoire et dans les 24 premières heures de la période post-opératoire.

Dépendance médicamenteuse : Comme avec les autres opiacés, une tolérance et une dépendance physique ont tendance à se développer à la suite de l'administration répétée d'hydromorphone; son emploi présente donc un potentiel de développement de dépendance psychologique. **Hydromorph•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) doit donc être prescrit et utilisé avec la prudence qu'exige un médicament présentant un potentiel d'abus. Le risque d'abus ne constitue pas un problème chez les patients présentant des douleurs intenses et chez qui l'hydromorphone est indiqué de façon appropriée. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opiacés. Le patient recevant un traitement prolongé doit donc être sevré progressivement si le médicament n'est plus requis pour maîtriser la douleur.

Dépression du SNC : On doit administrer l'hydromorphone uniquement avec prudence et à doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques

généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs et autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent en résulter.

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires de l'hydromorphone. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre interruption des voies de transmission de la douleur ne devraient pas recevoir **Hydromorph•IR** dans les 24 heures précédant l'intervention.

Administration pendant la grossesse : Les études animales réalisées avec la morphine et l'hydromorphone font état d'un risque d'effets tératogènes. Bien que l'expérience chez la femme n'ait pas indiqué ce risque, on ne prescrira **Hydromorph•IR** aux femmes enceintes que si les avantages anticipés sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS

Dépression respiratoire : On doit utiliser l'hydromorphone avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du gaz carbonique (CO₂) sur le centre respiratoire, et l'effet dépresseur de l'hydromorphone sur la respiration peut réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs de l'hydromorphone sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être grandement élevés en présence

d'une augmentation préalable de la pression intracrânienne due à un traumatisme. De plus, l'hydromorphone peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique d'un traumatisme crânien. Chez ces patients, l'hydromorphone ne doit être utilisé qu'avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Hypotension : L'administration d'hydromorphone peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments, notamment les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Pathologies abdominales aiguës : L'hydromorphone (et autres opiacés morphinomimétiques) se sont montrés capables de diminuer la motilité intestinale. L'hydromorphone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant d'abdomen aigu.

Groupes vulnérables : On doit administrer l'hydromorphone avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou débilitées, aux patients dont la fonction pulmonaire, hépatique ou rénale est gravement réduite et à ceux atteints d'insuffisance corticosurrénale (p. ex., maladie d'Addison), de delirium tremens, d'hypothyroïdie, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique, de psychose toxique ou de rétrécissement urétral.

L'hydromorphone ne devrait pas être utilisé s'il y a possibilité que survienne un iléus paralytique.

Travail, accouchement, mères allaitantes : Compte tenu du potentiel des opiacés de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel, l'hydromorphone doit être utilisé avec prudence pendant le travail et chez les mères allaitantes. Une dépendance physique ou une dépression respiratoire peut survenir chez le nourrisson.

Conduite automobile et manoeuvre de machines dangereuses : L'hydromorphone peut altérer les capacités physiques et mentales requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou le fonctionnement de machines. Les patients doivent en être avertis.

On doit également avertir les patients des effets combinés de l'hydromorphone et d'autres dépresseurs du SNC, notamment les autres opiacés, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool.

Interactions médicamenteuses : Les dépresseurs du SNC, comme les autres opiacés, les anesthésiques, les sédatifs, les antidépresseurs, les hypnotiques, les barbituriques, les phénothiazines, les antiémétiques (à action centrale), l'hydrate de chloral et le glutéthimide peuvent stimuler les effets dépresseurs de l'hydromorphone. Les inhibiteurs de la MAO (y compris le chlorhydrate de procarbazine) ne doivent pas être pris moins de deux semaines après l'utilisation. Les antihistaminiques à base de pyrazolidone, les bêta-bloquants et l'alcool peuvent aussi augmenter les effets dépresseurs de l'hydromorphone. Quand on envisage une administration concomitante de ces agents, on doit réduire la posologie de l'un des agents ou des deux.

Les analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes (c.-à-d., pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine) doivent être administrés avec prudence à un patient qui a reçu ou qui

reçoit un traitement à l'aide d'un analgésique opiacé agoniste pur comme l'hydromorphone. Dans cette situation, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de l'hydromorphone et/ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage chez ces patients.

L'hydromorphone peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine ainsi que celle d'autres anticoagulants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables d'**Hydromorph•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) sont similaires à celles des autres analgésiques opiacés et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les plus grands risques associés à l'hydromorphone incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central. À un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque sont survenus.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont l'asthénie, la confusion, la constipation, les étourdissements, les nausées, la sédation, la sensation de tête légère, la transpiration et les vomissements.

Sédation : La plupart des patients développent un certain degré de sédation au début du traitement. Cela est dû au moins en partie au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opiacés en 3 à 5 jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste

au-delà de quelques jours, la posologie de l'opiacé doit être réduite et on envisagera les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'un agent déprimant le SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après 3 ou 4 jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement prolongé avec un opiacé en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique avec des agents de motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon régulière deviennent constipés. Dans certains cas, spécialement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé avec des opiacés. Des émoullients fécaux, des laxatifs stimulants et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin.

Réactions secondaires moins fréquentes des analgésiques opiacés :

Les réactions indésirables suivantes surviennent moins fréquemment avec les opiacés et comprennent celles qui surviennent chez moins de 1 % des patients lors d'essais cliniques et que l'on juge possiblement liées au traitement.

Généraux et SNC : acouphène, agitation, altérations de la personnalité ou de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sensation de flottement, rêves), amnésie, anomalies de la pensée, augmentation de la pression intracrânienne, blessure accidentelle, céphalées, convulsions, démarche anormale, diplopie et myosis, douleurs auriculaires, dysphorie, euphorie, fièvre, faiblesse, hallucinations et désorientation passagères, hyporéflexie, hypotonie, insomnie, larmoiement, malaise, manque de coordination de certains mouvements musculaires, nystagmus, rigidité musculaire, paresthésie, réaction paranoïde, secousses musculaires, tremblements, troubles de la parole, troubles visuels, vertige et vue brouillée

Cardiovasculaires : bouffées congestives au visage, bradycardie, douleur thoracique, étourdissements, frissons, hypotension, hypertension, migraine, œdème périphérique, palpitations, syncope et tachycardie

Respiratoires : altération de la voix, bronchospasme, dyspnée, hoquet, laryngospasme, rhinite et toux

Digestifs : altérations du goût, anorexie, crampes, diarrhée, dysphagie, gastrite, iléus paralytique, sécheresse de la bouche, spasme des voies biliaires et stomatite

Génito-urinaires : dysurie, effets antidiurétiques, impuissance, polyurie, retard de miction ou incontinence, rétention urinaire et troubles menstruels

Musculo-squelettiques : arthralgie, crampes dans les jambes, myalgie, myasthénie et troubles articulaires

Dermatologiques : diaphorèse, prurit, urticaire et autres éruptions cutanées

Autres : déshydratation, hyponatrémie, hausse de SGOT (AST) ou de SGPT (ALT), leucopénie et perte pondérale

Syndrome de sevrage (abstinence) : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître en administration chronique. Une crise de sevrage peut être provoquée par l'arrêt du traitement par opiacés ou par l'administration d'un

antagoniste des opiacés. Après l'interruption du traitement, les symptômes de sevrage suivants peuvent se manifester : augmentation inhabituelle de la transpiration, bâillements, chair de poule, crampes d'estomac, diarrhée, douleur physique, éternuements, faiblesse, fièvre inexpliquée, nausées, nervosité ou agitation, perte d'appétit, rhinorrhée, tachycardie, tremblements ou frissons et troubles du sommeil. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

SYMPTÔMES DE SURDOSE ET TRAITEMENT

Symptômes : Un surdosage grave à l'hydromorphone peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême évoluant en stupeur ou en coma, des pupilles myotiques, une flaccidité des muscles squelettiques, une froideur ou une moiteur de l'épiderme et parfois, une bradycardie et une hypotension. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies aériennes et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opiacés, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle à l'hydromorphone. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose i.v. initiale habituelle de naloxone chez l'adulte est de 0,4 mg ou plus. On procédera en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée de l'action de l'hydromorphone, surtout en formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance

constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. L'oxygène, les solutés intraveineux, les vasopresseurs et autres mesures de soutien doivent être utilisés au besoin.

Chez une personne physiquement dépendante des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome dépendra du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ces sujets, dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration doit se faire avec une extrême prudence, par ajustement posologique, en débutant avec une dose représentant 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé par l'organisme, surtout en cas d'administration de préparation à libération prolongée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes : Les besoins individuels varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

La dose initiale adulte usuelle d'**Hydromorph•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'hydromorphone) est de 2 à 4 mg toutes les 4 à 6 heures.

Patients recevant présentement des opiacés : Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer la « dose équivalente en hydromorphone orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut utiliser le Tableau 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'hydromorphone oral qui devrait procurer une analgésie équivalente.

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès du traitement par analgésiques opiacés. **L'optimisation appropriée des doses adaptées au soulagement de la douleur du sujet devrait viser à l'administration régulière de la dose la plus faible qui maintient le patient sans douleur de façon constante. Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.**

L'apparition répétée de percées de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses.

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon régulière de réduire la dose d'opiacé. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Si on doit arrêter le traitement, on peut réduire la dose de l'opiacé selon la procédure

suivante : la moitié de la posologie quotidienne antérieure administrée q6h pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

Les analgésiques opiacés ne sont peut-être que partiellement efficaces à soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opiacé chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleurs, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

TABLEAU 1
ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE¹

Médicament	Dose équivalente (mg) ² (comparée à 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Parentérale	Orale	
Agonistes puissants des opiacés :			
Morphine	10	60 ³	3-4
Oxycodone	15	30 ⁴	2-4
Hydromorphone	1,5	7,5 ⁵	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépéridine ⁶	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (rectale)	3-4
Méthadone ⁷	-	-	-
Héroïne	5-8	10-15	3-4
Agonistes faibles des opiacés :			
Codéine	120	200	3-4
Propoxyphène	50	100	2-4
Agonistes-antagonistes mixtes⁸ :			
Pentazocine ⁶	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

Références :

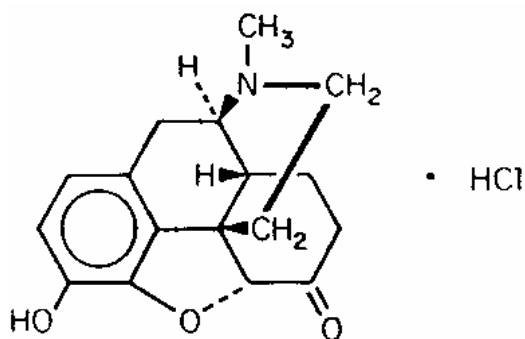
- ¹ Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère de l'Approvisionnement et des Services du Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
 Foley K.W. The treatment of cancer pain. New Engl J Med 1985, 313(2), 84-95.
 Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, éditeur. Evaluation and treatment of chronic pain. 2^e éd. Baltimore (MD): Williams et Wilkins; 1992. p. 359-68.
 Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans : Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.
- ² **La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter les douleurs chroniques.**
- ³ **Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de la morphine est six fois la dose injectable. En cas d'usage chronique toutefois, l'expérience indique que ce rapport est 2-3:1 (c'est-à-dire que 20-30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).**
- ⁴ Basé sur l'oxycodone orale comme entité simple dans la douleur aiguë.
- ⁵ L'expérience clinique indique qu'en cas d'usage chronique, le rapport morphine orale/hydromorphone oral est 5 à 7, 5:1.
- ⁶ Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.
- ⁷ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant avec l'équivalent de 1/10^e de la dose de morphine.
- ⁸ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients recevant des agonistes opiacés purs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : L'hydromorphone est un congénère semi-synthétique de la morphine, de structure différente de la morphine : un oxygène remplace le groupe 6-hydroxyle et la double liaison 7-8 de la molécule de morphine est hydrogénée.

Nom commun : Chlorhydrate d'hydromorphone

Structure :



Formule moléculaire : $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

Formule chimique : Chlorhydrate de 4,5 α -époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one

Poids moléculaire : 321,8

Aspect : Poudre cristalline fine, blanche à pratiquement blanche.

Solubilité : Soluble à raison de 1:3 dans l'eau, de 1:100 dans l'alcool (90 %); pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Point de fusion : Se décompose à des températures de 305 à 315 °C.

Composition :

Ingrédient actif : Chlorhydrate d'hydromorphone

Ingrédients non médicinaux (toutes concentrations) : Croscarmellose sodique, lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon et talc

Stabilité et recommandations de conservation :

Conserver à température ambiante à 15 – 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Les comprimés **Hydromorph•IR®** (chlorhydrate d'hydromorphone) sont sécables, de couleur blanche, disponibles en concentrations de 2, 4 et 8 mg de chlorhydrate d'hydromorphone. Sur chaque comprimé est imprimé P IR sur un côté, et un nombre correspondant à la concentration en mg sur l'autre.

Hydromorph•IR est offert en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre des comprimés Hydromorph•IR®. De plus, lisez les renseignements lorsque vous recevez vos renouvellements d'ordonnance, car il pourrait y avoir quelque chose de nouveau. Ces renseignements ne remplacent pas une conversation avec votre médecin sur votre état de santé ou votre traitement. Seuls vous et votre médecin pouvez décider si **Hydromorph•IR** vous convient. Partagez les renseignements de ce feuillet avec votre entourage.

Qu'est-ce que l'hydromorphone?

L'hydromorphone est un médicament utilisé pour traiter la douleur modérée ou intense et devrait vous permettre d'augmenter votre bien-être et de vivre de façon plus autonome. L'hydromorphone appartient à une classe de médicaments que l'on appelle couramment opiacés, opioïdes ou narcotiques, et comprend aussi la codéine, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone.

Votre douleur peut s'intensifier ou diminuer de temps en temps et votre médecin devra peut-être modifier la quantité d'hydromorphone que vous prenez (posologie quotidienne).

Qu'est-ce qu'Hydromorph•IR?

Hydromorph•IR est un comprimé à libération immédiate contenant un médicament, l'hydromorphone, utilisé pour traiter la douleur modérée ou intense. **Hydromorph•IR** est conçu de façon telle que l'hydromorphone est libéré rapidement, permettant habituellement une administration toutes les 4 à 6 heures pour maîtriser votre douleur.

Hydromorph•IR est disponible en trois concentrations : comprimés blancs de 2, 4 et 8 mg. Vous devrez peut-être prendre plus d'une concentration de comprimé à la fois pour recevoir la posologie quotidienne totale prescrite par le médecin.

Avant de prendre Hydromorph•IR :

Votre médecin devrait tout connaître de votre état de santé avant de décider si **Hydromorph•IR** vous convient et quelle est la meilleure posologie quotidienne. Parlez à votre médecin de tous vos problèmes médicaux, spécialement les suivants : difficulté à respirer ou problèmes de poumons; traumatisme crânien; problèmes de reins ou de foie; problèmes gastro-intestinaux; tension artérielle basse; problèmes de prostate; rétrécissement de l'urètre (étroitesse inhabituelle de l'urètre); problèmes des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison; convulsions ou crises d'épilepsie; alcoolisme; hallucinations ou autres problèmes mentaux graves; abus présent ou passé de drogues ou toxicomanie.

Vous devriez aussi dire à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous avez l'intention de devenir enceinte pendant que vous prenez **Hydromorph•IR**, car ce médicament ne vous convient peut-être pas dans ces circonstances.

N'utilisez pas **Hydromorph•IR** si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- votre douleur est légère;
- vous avez un problème d'asthme grave ou des problèmes pulmonaires graves;
- vous avez subi des réactions allergiques graves (p. ex., éruptions cutanées graves, urticaire,

problèmes de respiration, enflure de la bouche, de la langue, du visage ou d'autres endroits ou étourdissements) lorsque vous avez pris un autre opiacé, notamment l'hydromorphone ou l'un des ingrédients non médicinaux, dans le passé;

- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez de traumatisme crânien;
- vous souffrez de convulsions.

Comment prendre Hydromorph•IR :

Vous ne devriez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez Hydromorph•IR, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux.

Suivez exactement les directives de votre médecin. Les comprimés **Hydromorph•IR** doivent être pris de façon régulière toutes les 4 à 6 heures (avec 4 à 6 onces d'eau) ou selon les directives de votre médecin. Si votre douleur s'intensifie et vous gêne, contactez immédiatement le médecin qui décidera peut-être d'ajuster votre posologie quotidienne d'**Hydromorph•IR**.

Votre dose initiale d'**Hydromorph•IR** sera clairement indiquée sur l'étiquette du flacon. Ne manquez pas de suivre exactement ces directives; ceci est très important. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre posologie quotidienne sans consulter votre médecin. Si votre posologie quotidienne est modifiée par votre médecin, ne manquez pas de noter la nouvelle dose au moment où le médecin vous appelle ou vous voit et suivez exactement les nouvelles directives. Discutez régulièrement de la maîtrise de votre douleur et de tout effet secondaire avec votre médecin, pour déterminer si vous avez encore besoin d'**Hydromorph•IR**. Assurez-vous de n'utiliser

Hydromorph•IR que pour le problème pour lequel il vous a été prescrit.

L'arrêt d'Hydromorph•IR :

Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur la façon d'arrêter la prise d'**Hydromorph•IR**. Vous ne devriez pas arrêter de prendre **Hydromorph•IR** tout d'un coup si vous l'avez pris pendant plus de quelques jours, car cela pourrait entraîner des symptômes inconfortables.

Après l'arrêt d'**Hydromorph•IR**, vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être détruits.

Les effets secondaires possibles pendant que vous prenez Hydromorph•IR :

Les effets secondaires les plus courants que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, nausées, somnolence, étourdissements, vomissements, démangeaisons, céphalées, sécheresse de la bouche, confusion, faiblesse et transpiration. Parlez-en à votre médecin si ces problèmes se manifestent. Votre médecin vous prescrira peut-être un laxatif et/ou un émollient fécal pour aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **Hydromorph•IR**.

Si vous éprouvez un symptôme quelconque lié à la difficulté à respirer, comme une oppression thoracique ou un sifflement, un évanouissement ou un rythme cardiaque rapide, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

Les signes les plus importants de surdosage sont la suppression respiratoire (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion ou la somnolence extrême. Dans le cas où un surdosage est soupçonné, ou si un de ces symptômes survient, appelez immédiatement votre médecin et/ou votre numéro de secours local.

La prise d'Hydromorph•IR avec d'autres médicaments :

Vous ne devriez pas prendre **Hydromorph•IR** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., Nardil[®], Parnate[®]).

Parlez à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Votre médecin devrait décider si vous pouvez prendre **Hydromorph•IR** avec d'autres médicaments. Les voici :

- autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, barbituriques, phénothiazines, antidépresseurs, certains médicaments pour le cœur (p. ex., bêta-bloquants), anticoagulants (coumarine ou autres anticoagulants), certains antiémétiques (médicaments pour arrêter les vomissements ou les nausées), hydrate de chloral et glutéthimide (non disponible au Canada);
- antihistaminiques ou somnifères (ces médicaments pourraient déprimer votre respiration ou votre niveau de conscience);
- médicaments que vous achetez vous-même sans ordonnance;
- tout remède à base de plantes médicinales que vous pouvez prendre.

Conduite automobile / autres activités :

Vous devriez éviter la conduite automobile, la manœuvre de machinerie dangereuse ou toute autre tâche nécessitant de la vigilance constante pendant les premiers jours de traitement avec **Hydromorph•IR**, ou après un changement de votre posologie quotidienne, car vous pourriez éprouver de la somnolence ou de la sédation. Si de la somnolence ou de la sédation survient, n'entreprenez pas de telles activités avant d'en avoir parlé avec votre médecin.

Abus, toxicomanie et dépendance physique :

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie avec tous les opiacés. Certains patients, particulièrement ceux qui peuvent avoir abusé des drogues par le passé, peuvent avoir un risque plus élevé d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opiacés, notamment **Hydromorph•IR**.

Les patients qui ont pris **Hydromorph•IR** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne devraient pas arrêter brutalement de le prendre. Toutefois, la dépendance physique n'est pas la même chose que la toxicomanie.

Si vous avez des inquiétudes à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

Renouvellement d'Hydromorph•IR :

Chaque fois que vous aurez besoin de plus d'**Hydromorph•IR**, vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin au moins trois jours ouvrables avant l'épuisement de votre réserve de médicament.

Il est très important de ne sauter aucune dose. Si vous sautez une dose, prenez-la dès que possible, mais si c'est presque le temps de votre prochaine dose, alors sautez la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous sautez plusieurs doses de suite, parlez-en à votre médecin avant de recommencer.

N'essayez pas d'obtenir d'ordonnances supplémentaires d'**Hydromorph•IR** auprès d'autres médecins – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous développez d'autres symptômes suite à la prise d'**Hydromorph•IR**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Conservation d'Hydromorph•IR :

Hydromorph•IR contient un opiacé et doit être conservé dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'abus. Ne donnez pas **Hydromorph•IR** à toute personne autre que celle pour qui il a été prescrit, puisque que cela peut lui faire beaucoup de tort. Gardez **Hydromorph•IR** hors de la portée des enfants. Un surdosage accidentel chez un enfant est dangereux et peut entraîner la mort. Gardez **Hydromorph•IR** dans un endroit frais et sec, entre 15 et 30 °C.

Ce feuillet résume les renseignements importants sur **Hydromorph•IR**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien, ou communiquez avec le fabricant, Purdue Pharma, au 1-800-387-5349.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique : L'hydromorphone et les agonistes des récepteurs μ opiacés apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les intestins. Les effets incluent l'analgésie, la somnolence, les sautes d'humeur, la dépression respiratoire, la suppression du réflexe de la toux, une baisse de la motilité gastro-intestinale, des nausées, des vomissements et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

Les opiacés peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Certains changements qu'on peut observer comprennent une hausse de la prolactine sérique et une baisse du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Les symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Des études *in vitro* et animales indiquent divers effets des opiacés naturels, comme la morphine, sur les éléments du système immunitaire; la signification clinique de ces constatations est inconnue. Que l'hydromorphone, un opiacé semi-synthétique, exerce des effets immunitaires semblables à la morphine, est inconnu.

Dans les études animales, la puissance relative de doses uniques d'hydromorphone et de morphine pour une variété d'effets pharmacologiques a été : analgésie, 4,1:1; DL_{50} , 6,32:1; activité convulsivante, 7,92:1; dépression générale, 7,67:1; effet excitant, 3,35:1; effet émétique, 2,75:1; dépression respiratoire, 13,63:1.

Dans les études sur la douleur aiguë chez l'homme, la puissance analgésique relative variait de 6,7:1 à 11,1:1 et, dans le traitement chronique chez les patients présentant des douleurs cancéreuses, le rapport entre les doses de morphine et d'hydromorphone produisant une analgésie équivalente a été de 7,5:1. L'expérience clinique suggère que le rapport de puissance orale entre l'hydromorphone et la morphine varie de 4,1 à 7,5:1.

On n'a pas établi un rapport clair entre les concentrations plasmatiques d'hydromorphone et l'effet analgésique, bien qu'une étude réalisée auprès de patients présentant des douleurs chroniques suggère que des concentrations de moins de 4 ng/mL sont associées à des degrés moindres de soulagement de la douleur. On accepte de façon générale que, chez les patients souffrant de douleur chronique, les analgésiques opiacés doivent être administrés à la dose requise pour soulager de façon satisfaisante la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. Dans trois études canadiennes sur l'hydromorphone administré en perfusion sous-cutanée continue, la posologie quotidienne maximale moyenne a été de 310 mg et de 578 mg dans deux des études, et la dose la plus élevée reçue par les divers patients dans les trois études a été de 3360 mg, de 4024 mg et de 4320 mg.

L'hydromorphone déprime la respiration. La dépression respiratoire est perceptible même aux doses trop faibles pour altérer l'état de conscience et augmente progressivement au fur et à mesure que la dose augmente. Le principal mécanisme de la dépression respiratoire est une baisse de la sensibilité des centres respiratoires du tronc cérébral au gaz carbonique. Dans une étude auprès de volontaires en bonne santé, la puissance relative de l'hydromorphone et de la morphine pour inhiber la réponse ventilatoire au gaz carbonique était de 8:1, une valeur compatible avec la puissance analgésique relative des deux médicaments.

Dans les voies digestives, l'hydromorphone réduit habituellement la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac, ainsi que les sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, retarde la digestion des aliments dans l'intestin grêle, et diminue ou élimine les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon.

L'hydromorphone entraîne la constriction de la pupille en raison de l'effet excitant sur le segment autonome du noyau oculomoteur.

Le principal effet de l'hydromorphone sur le système cardiovasculaire est la vasodilatation périphérique qui peut être au moins en partie due à la libération d'histamine. Chez le patient en décubitus, des doses thérapeutiques d'hydromorphone n'ont pas d'effets majeurs sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, ni le rythme cardiaque, mais chez le patient se tenant debout, elles peuvent entraîner une hypotension orthostatique.

Pharmacocinétique : Dans trois études séparées, la demi-vie d'élimination après l'administration intraveineuse d'hydromorphone chez l'homme a été de 2,6, 2,4 et 3,1 heures. Après l'administration orale, dans deux des études, la demi-vie d'élimination a été de 2,5 à 4,1 heures et la biodisponibilité absolue de 51 à 62 %, ce qui indique une première transformation significative.

Dans une étude au cours de laquelle des bolus intraveineux de 10, 20 ou 40 µg/kg d'hydromorphone ont été administrés à des sujets en bonne santé, on a noté un rapport linéaire entre l'aire sous la courbe pour la concentration plasmatique d'hydromorphone en fonction du temps et la dose. Les données sur la concentration plasmatique en fonction du temps respectaient le plus étroitement une

fonction tri-exponentielle, dont les coefficients étaient également liés de façon linéaire à la dose, ce qui indique que les paramètres pharmacocinétiques varient en fonction de la dose.

Dans des études sur l'excrétion urinaire, 36,8 % d'une dose de 4 mg ont été retrouvés en moins de 48 heures sous forme de glycoconjugué du médicament mère avec seulement 5,6 % présents sous forme inchangée. Les métabolites dihydromorphine et dihydro-isomorphine ont été retrouvés sous forme de glycoconjugués en quantités correspondant à 0,1 % et 1 % de la dose administrée, respectivement.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ d'une dose intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC) d'hydromorphone chez la souris a été de 104 mg/kg et de 84 mg/kg, respectivement. La DL₅₀ de doses IV et SC de chlorhydrate d'hydromorphone chez la souris a été de 55 mg/kg et de 120 mg/kg, respectivement. Chez le rat, la DL₅₀ SC a été de 51 mg/kg.

L'hydromorphone a été non génotoxique dans le test d'Ames et le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris, mais positif dans le dosage du lymphome de la souris avec activation métabolique. On a signalé des résultats similaires avec d'autres analgésiques opiacés comme la codéine et l'oxycodone, bien que la codéine ait été négative dans les études de l'action carcinogène chez les rongeurs.

Action carcinogène : Les effets carcinogènes de l'hydromorphone sont inconnus.

Baisse de fertilité : On n'a pas observé d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur les paramètres spermatiques.

Tératologie et toxicité reproductive péri/post-natale

Effets tératogènes – Humain : Il n'y a pas d'études bien contrôlées de l'hydromorphone chez la femme enceinte.

On a signalé des preuves d'effet tératogène dans la littérature chez la souris et le hamster, mais pas dans les études sur le rat GLP et le lapin. Les anomalies produites ont ressemblé à celles produites par d'autres agonistes opiacés, notamment la morphine.

On n'a pas observé d'effets sur la performance de reproduction à long terme de la génération F1 chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Bacovsky R, Chadwick S, Emeno A, MacDonald N. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988;62:407-11.
2. Cone EJ, Phelps BA, Gorodetzky CW. Urinary excretion of hydromorphone and metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs and rabbits. *J Pharm Sci* 1977;66:1709-13.
3. Deutsch EV. Postoperative analgesia with hydromorphone and meperidine: a double blind comparison. *Anesth Analg* 1968; 47(6);669-71.
4. Comité consultatif d'experts pour le traitement des algies chroniques intenses chez les cancéreux, Santé Canada. Douleurs cancéreuses. N° de cat. H42-2/4-1984.
5. Comité consultatif d'experts pour le traitement des algies chroniques intenses chez les cancéreux. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
6. Goldberg RI, Shuman FI. Oral hydromorphone in trauma. *Curr Ther Res Clin Exp* 1965; 7(5):284-8.
7. Hagen N, Thirlwell MP, Dhaliwal HS, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled- release hydromorphone. *J Clin Pharmacol* 1995;35:37-44.
8. Hanks GW, Justins DM. Cancer pain: management. *Lancet* 1992;339(8800):1031-6.

9. Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer* 1994;74(6):1808-16.
10. Hanna C, Mazuzan JE Jr, Abajian JA Jr. An evaluation of dihydromorphinone in treating postoperative pain. *Anesth Analg* 1962;41:755-61.
11. Houde RW. Clinical Analgesic Studies of Hydromorphone. Dans : Foley KM, Inturrisi CE, éditeurs. *Advances in Pain Research and Therapy Vol. 8. Opioid Analgesics in the Management of Clinical Pain*. New York (NY): Raven Press;1986. p. 129-41.
12. Keeri-Szanto M. Anaesthesia time/dose curves IX: the use of hydromorphone in surgical anaesthesia and postoperative pain relief in comparison to morphine. *Can Anaesth Soc J* 1976;23(6):587-95.
13. Librach SL. *Le manuel de la douleur : principes et problèmes de la gestion de la douleur cancéreuse*. Éd. révisée. Montréal (Qc): Pegasus Healthcare International; 1991.
14. Mahler DL, Forrest WH Jr. Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain. *Anesthesiology* 1975; 42(5):602-7.
15. Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, Geoghegan MF, Goodwin VA, Chester MA. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *CMAJ* 1992;146(6):891-7.
16. Napp Research Centre. Rapport d'étude n° HYDRO PKIN0006. An open preliminary study to investigate and compare the pharmacokinetics of hydromorphone from two formulations of hydromorphone controlled release capsule 4 mg referenced to hydromorphone CONTINUS tablet 4 mg. 1990. Données internes.

17. Portenoy RK, Coyle N. Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(5):307-19.
18. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(1 suppl):S46-S62.
19. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43(3):273-86.
20. Portenoy RK. Cancer Pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339(8800):1026-31.
21. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3^e éd. Glenview, IL: American Pain Society; 1992.
22. Purdue Frederick. A pharmacokinetic, safety and efficacy comparison between controlled release hydromorphone capsules and immediate release hydromorphone tablets (Dilaudid®) in patients with chronic cancer pain. Rapport d'étude clinique. Pickering (ON): Scientific Affairs Department; Juillet 1993. Rapport d'étude n° 011-001/2. Données internes.
23. Purdue Pharma L.P. Double-blind, randomized, two-period crossover study comparing the efficacy, safety and pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of oral administration of hydromorphone hydrochloride once-a-day controlled release capsules (q a.m.) and immediate release hydromorphone hydrochloride tablets (q.i.d.) for cancer-related or chronic nonmalignant pain. Rapport d'étude clinique. Norwalk (CT): Scientific and Medical Affairs Department; Décembre 1998. Rapport d'étude n° HD95-0801. Données internes.
24. Purdue Pharma L.P. Double-blind, randomized, two-period crossover study comparing the efficacy, safety and pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of oral administration of hydromorphone hydrochloride once-a-day controlled release capsules (q a.m.) and immediate release hydromorphone hydrochloride tablets (q.i.d.) in patients for cancer-related or chronic

- nonmalignant pain. Clinical Study Report. Norwalk (CT): Scientific and Medical Affairs Department; Décembre 1998. Rapport d'étude n° HD95-0802. Données internes.
25. Purdue Pharma L.P. A randomized, double-blind, single-dose, parallel group study to determine analgesic efficacy of hydromorphone hydrochloride controlled-release capsules, hydromorphone hydrochloride immediate release tablets and placebo in patients with post-operative orthopedic surgery pain. Rapport d'étude clinique. Norwalk (CT): Scientific and Medical Affairs Depart; Décembre 1998. Rapport d'étude n° HD96-0505. Données internes.
26. Reidenberg MM, Goodman H, Erle H, Gray G, Lorenzo B, Leipzig RM, Meyer BR, Drayer DE. Hydromorphone levels and pain control in patients with severe chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1988;49(4):376-82.
27. Ritschel WA, Parab PV, Denson DD, Coyle DE, Gregg RV. Absolute bioavailability of hydromorphone after peroral and rectal administration in humans: saliva/plasma ratio and clinical effects. *J Clin Pharmacol* 1987;27(9):647-53.
28. Small LF, Eddy NB, Mosettig E, Himmelsbach CK. Studies on drug addiction: with special reference to chemical structure of opium derivatives and allied synthetic substances and their physiological action. Public Health Report (Suppl No. 138). Washington DC, U.S. Government Printing Office, 1938;1-143.
29. Steinberg SK, Kornijenko M. The role of hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Can Pharm J* 1988;121(3):182-6.
30. Wallenstein SL, Houde RW, Portenoy R, Lapin J, Rogers A, Foley KM. Clinical analgesic assay of repeated and single doses of heroin and hydromorphone. *Pain* 1990;41(1):5-13.
31. Weissman DE, Burchman SL, Dinndorf PA, Dahl JL. Handbook of cancer pain management. 2^e éd. Wisconsin Pain Initiative, Wisconsin, 1990.