

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

<sup>N</sup>**DILAUDID-HP**<sup>®</sup> (10 mg/mL, ampoules de 1 mL et de 5 mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID-HP-PLUS**<sup>®</sup> (20 mg/mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID-XP**<sup>®</sup> (50 mg/mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID**<sup>®</sup> **EN POUDRE STÉRILE** (flacons de 250 mg)

(chlorhydrate d'hydromorphone)

*Analgésique opioïde*

Purdue Pharma  
575 Granite Court  
Pickering, ON L1W 3W8

DATE DE PRÉPARATION :  
Le 8 août 2008

N<sup>o</sup> de contrôle : 123554

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

### NOM DU PRODUIT

<sup>N</sup>**DILAUDID-HP**<sup>®</sup> (10 mg/mL, ampoules de 1 mL et de 5 mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID-HP-PLUS**<sup>®</sup> (20 mg/mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID-XP**<sup>®</sup> (50 mg/mL, flacons de 50 mL)

<sup>N</sup>**DILAUDID**<sup>®</sup> **EN POUDRE STÉRILE** (flacons de 250 mg)

(chlorhydrate d'hydromorphone)

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opioïde

**DILAUDID-HP**<sup>®</sup>, **DILAUDID-HP-PLUS**<sup>®</sup>, **DILAUDID-XP**<sup>®</sup> et **DILAUDID**<sup>®</sup> **EN POUDRE STÉRILE** reconstitué sont des solutions extrêmement concentrées de chlorhydrate d'hydromorphone. Elles ne doivent être utilisées que chez des patients ayant développé une tolérance aux opioïdes et nécessitant des posologies élevées ou des concentrations élevées d'agonistes des opioïdes. Ne pas confondre **DILAUDID-HP**<sup>®</sup>, **DILAUDID-HP-PLUS**<sup>®</sup>, **DILAUDID-XP**<sup>®</sup> et **DILAUDID**<sup>®</sup> **EN POUDRE STÉRILE** reconstitué avec la concentration plus faible de **DILAUDID**<sup>®</sup> en ampoules à 2 mg/mL. Le surdosage et la mort pourraient en résulter.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**DILAUDID**<sup>®</sup> (chlorhydrate d'hydromorphone) est une cétone hydrogénée de la morphine. C'est un analgésique opioïde doté de nombreuses propriétés de cette catégorie d'agents.

Les analgésiques opioïdes ont des actions multiples, mais ils exercent leurs principaux effets sur le système nerveux central (SNC) et les organes renfermant des muscles lisses. Les principaux effets d'intérêt thérapeutique sont l'analgésie et la sédation. Les analgésiques opioïdes suppriment

également le réflexe de la toux et entraînent les effets suivants : dépression respiratoire, altérations de l'humeur, obnubilation, euphorie, dysphorie, nausées, vomissements, hausse de la pression du liquide céphalo-rachidien, myosis extrême, pression accrue des voies biliaires, augmentation de l'activité parasymphatique et hyperglycémie transitoire.

On ignore le mode exact de l'effet analgésique des analgésiques opioïdes. On a toutefois décelé des récepteurs des opiacés spécifiques du SNC. On pense que les opioïdes exercent leurs effets pharmacologiques en se combinant à ces récepteurs.

Le lien entre la concentration plasmatique d'hydromorphone et l'effet analgésique n'a pas été bien établi. Chez les patients souffrant de douleur chronique, la dose d'hydromorphone doit être ajustée en vue de soulager adéquatement la douleur sans produire d'effets secondaires intractables. Il n'y a pas de limite intrinsèque à l'effet analgésique de l'hydromorphone; des doses adéquates soulageront même la douleur la plus intense. Sur le plan clinique, des effets secondaires imposent toutefois des limites posologiques; il s'agit principalement de dépression respiratoire, de nausées et de vomissements que peuvent produire des doses élevées.

### **Pharmacocinétique**

Chez des volontaires humains sains, l'hydromorphone est métabolisée principalement par le foie. Elle est excrétée de façon prédominante sous forme de glycuconjugué avec de petites quantités de la molécule mère et de faibles quantités de métabolites 6-hydroxylés de réduction.

Après l'administration intraveineuse d'hydromorphone à des volontaires sains, la demi-vie moyenne d'élimination a été de  $2,65 \pm 0,88$  heures. Le volume moyen de distribution a été de 91,5 litres, ce qui suggère une fixation importante dans les tissus. L'hydromorphone est rapidement éliminée de la circulation sanguine et distribuée aux muscles squelettiques, aux reins, au foie, au tractus intestinal, aux poumons, à la rate et au cerveau. Elle traverse également les membranes placentaires.

L'hydromorphone est environ 5 à 7 fois plus puissante que la morphine (c'est-à-dire que 1,5 à 2 mg d'hydromorphone entraînent une analgésie égale à celle produite par 10 mg de morphine). Après l'administration intramusculaire, l'hydromorphone possède un début d'action légèrement plus rapide et une durée d'action légèrement plus courte que la morphine. La durée de l'analgésie chez le patient n'ayant pas développé de tolérance et recevant les posologies habituelles peut atteindre 4 à 5 heures. En cas de tolérance aux opioïdes, toutefois, la durée de l'analgésie varie de façon marquée selon la tolérance et la posologie, qui doit donc être ajustée pour assurer entre 3 et 4 heures de soulagement de la douleur.

### **INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

**DILAUDID-HP®**, **DILAUDID-HP-PLUS®**, **DILAUDID-XP®** et **DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE RECONSTITUÉ** (chlorhydrate d'hydromorphone) sont indiqués exclusivement pour le soulagement des douleurs intenses chez les patients qui requièrent des opioïdes par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intramusculaire à des posologies ou à des concentrations plus élevées que celles qui sont habituellement requises. L'hydromorphone est hautement soluble. On peut donc utiliser un plus petit volume et réduire ainsi au minimum l'inconfort associé à l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de volumes plus importants de solution.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les préparations **DILAUDID®** (chlorhydrate d'hydromorphone) de concentration élevée sont contre-indiquées chez les patients qui ne reçoivent pas déjà des doses élevées ou des concentrations élevées d'opioïdes, les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament, ceux atteints de dépression respiratoire en l'absence d'équipement de réanimation, ceux souffrant de dépression grave du SNC et ceux qui présentent un état de mal asthmatique (status asthmaticus). Les préparations d'hydromorphone de concentration élevée sont également

contre-indiquées dans l'analgésie obstétrique et ne doivent être utilisées qu'en cas de douleurs intenses.

### **MISES EN GARDE**

#### **Pharmacodépendance**

Tous les opioïdes, comme la morphine et **DILAUDID®** (chlorhydrate d'hydromorphone), peuvent produire une pharmacodépendance et présentent donc un potentiel d'abus. Comme avec les autres agents opioïdes, la psychodépendance, la physico-dépendance et la tolérance risquent de se développer avec l'administration répétée d'hydromorphone. L'agent doit donc être prescrit et administré avec le même degré de prudence que la morphine. L'arrêt soudain de l'administration d'hydromorphone risque d'entraîner un syndrome de sevrage (voir **PRÉCAUTIONS - Risque de pharmacodépendance**).

Les nourrissons nés de mères physico-dépendantes à l'hydromorphone seront également physico-dépendants et peuvent présenter des troubles respiratoires et des symptômes de sevrage (voir **PRÉCAUTIONS - Risque de pharmacodépendance**).

#### **Insuffisance respiratoire**

La dépression respiratoire est le principal risque associé à l'hydromorphone. Elle survient plus fréquemment en cas de surdosage de même que chez les patients âgés ou affaiblis et ceux souffrant d'affections accompagnées d'hypoxie ou d'hypercapnie. Dans ces cas, des doses thérapeutiques même modérées pourraient réduire de façon dangereuse la ventilation pulmonaire. On peut limiter cet effet en ajustant avec soin la posologie requise, car la douleur intense peut s'opposer à l'action de dépression respiratoire liée à l'hydromorphone.

L'hydromorphone doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie obstructive chronique ou de cœur pulmonaire, ceux présentant une baisse marquée du volume de réserve respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression

respiratoire préexistante. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'analgésiques opioïdes peuvent réduire l'activité respiratoire, tout en augmentant la résistance des voies aériennes, jusqu'à entraîner de l'apnée.

Comme mentionné ci-dessus, la douleur intense s'oppose aux actions subjectives et de dépression respiratoire de l'hydromorphone. Si la douleur devait soudainement disparaître, ces effets pourraient devenir rapidement manifestes. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou autres interruptions des voies de transmission de la douleur ne doivent pas recevoir d'hydromorphone dans les 24 heures entourant l'intervention.

#### **Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne**

La dépression respiratoire causée par l'hydromorphone et accompagnée d'une rétention de gaz carbonique et d'une hausse secondaire de la pression du liquide céphalo-rachidien peut se trouver fortement aggravée en présence de traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'augmentation préexistante de la pression intracrânienne. Les analgésiques opioïdes, y compris l'hydromorphone, entraînent parfois des effets qui peuvent masquer l'évolution clinique et les signes neurologiques d'une augmentation additionnelle de la pression intracrânienne chez les patients présentant des traumatismes crâniens.

#### **Effet hypotenseur**

Les analgésiques opioïdes, y compris l'hydromorphone, peuvent entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle normale se trouve déjà compromise par une baisse du volume sanguin ou l'administration concomitante d'agents comme les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux (voir également **PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses**). L'hydromorphone peut entraîner une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

L'hydromorphone doit être administrée avec précaution chez les patients en état de choc circulatoire, car la vasodilatation produite par l'agent peut abaisser encore plus le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'injection rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente les risques d'hypotension et de dépression respiratoire et devrait être évitée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Grossesse** (voir **MISES EN GARDE** - **Pharmacodépendance**)

**Chez l'animal :** Aucune étude animale adéquate sur la reproduction n'a été réalisée pour déterminer si l'hydromorphone altère la fertilité chez les mâles ou les femelles. Cependant, des études menées chez l'animal portant à la fois sur la morphine et sur l'hydromorphone ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes.

**Chez l'être humain :** On ne dispose pas d'études bien contrôlées réalisées chez les femmes. Les rapports fondés sur l'expérience postcommercialisation ne relèvent aucun risque tératogène spécifique après l'utilisation clinique usuelle (à court terme). Bien qu'il n'existe aucun risque clairement défini, ces rapports n'excluent pas la possibilité de lésions exceptionnelles ou subtiles chez le fœtus humain. L'hydromorphone ne doit être utilisée chez la femme enceinte que si elle est clairement requise (voir **Travail et accouchement** et **Risque de pharmacodépendance**).

### **Travail et accouchement**

Les préparations d'hydromorphone de concentration élevée sont contre-indiquées pendant le travail et l'accouchement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Lorsque **DILAUDID®** (chlorhydrate d'hydromorphone) est utilisé à des concentrations élevées, il peut être difficile de l'administrer à des doses faibles de façon précise. Les préparations d'hydromorphone de concentration élevée ne doivent donc être utilisées que si la quantité d'hydromorphone requise peut être administrée avec précision.

Lorsque les préparations d'hydromorphone de concentration élevée sont indiquées, le patient est supposé déjà recevoir un opioïde auquel il a développé une tolérance et la dose initiale d'hydromorphone doit donc être calculée en se basant sur la puissance relative de l'hydromorphone et de l'opioïde précédemment utilisé (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En présence de maladies, comme le cancer, dans lesquelles le soulagement de la douleur est le principal objectif du traitement, l'administration d'opioïdes à de très fortes doses est associée à des convulsions et à des myoclonies.

### **Groupes présentant des risques particuliers**

De façon générale, les opioïdes doivent être administrés avec précaution et la posologie initiale doit être réduite chez les patients âgés ou affaiblis et ceux présentant une insuffisance grave de la fonction hépatique, pulmonaire ou rénale, un myxœdème ou une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénale (comme la maladie d'Addison), une dépression du SNC ou un coma, une pression intracrânienne élevée, une psychose toxique, une hypertrophie prostatique ou un rétrécissement de l'urètre, une maladie de la vésicule biliaire, un alcoolisme aigu, un délire aigu alcoolique (delirium tremens) ou une cyphoscoliose.

L'administration d'analgésiques opioïdes, y compris l'hydromorphone, peut masquer la présence ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

On doit également utiliser avec précaution les analgésiques opioïdes, y compris l'hydromorphone, chez les patients qui vont subir une intervention chirurgicale des voies biliaires, étant donné que l'agent peut causer un spasme du sphincter d'Oddi.

### **Risque de pharmacodépendance**

Les analgésiques opioïdes peuvent entraîner une dépendance psychologique et physique (voir **MISES EN GARDE**). La physico-dépendance entraîne des symptômes de sevrage chez le patient qui arrête de façon soudaine de prendre le médicament. En cas de physico-dépendance, l'administration d'agents à effet antagoniste des opioïdes comme la naloxone ou d'agents agonistes-antagonistes mixtes comme la pentazocine peut également précipiter les symptômes de sevrage (voir également **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**). En général, la physico-dépendance n'atteint un stade clinique significatif qu'après plusieurs semaines d'utilisation continue de l'opioïde. La tolérance, suivant laquelle des doses de plus en plus importantes sont requises pour produire le même degré d'analgésie, se manifeste tout d'abord par une durée plus courte de l'effet analgésique, puis par une baisse de l'intensité de l'analgésie. La dose requise pour produire l'analgésie dépend donc du degré de tolérance.

Si l'administration d'analgésiques opioïdes est interrompue soudainement chez des patients souffrant de douleurs chroniques, on doit s'attendre à un syndrome de sevrage grave, qui peut être similaire au syndrome de manque observé chez les patients qui arrêtent de prendre de l'héroïne.

Ce dernier syndrome de manque peut être ainsi caractérisé, au cours des 24 premières heures : agitation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, chair de poule, sommeil agité ou «yen» et mydriase. Ces symptômes peuvent s'aggraver et s'accompagner, au cours des 72 heures suivantes, d'irritabilité croissante, d'anxiété, de faiblesse, de contractions et de spasmes musculaires, de mouvements de coup de pied, de lombalgie marquée, de douleurs abdominales et dans les jambes, de crampes abdominales et musculaires, de bouffées de chaleur et de sensation

de froid, d'insomnie, de nausées, d'anorexie, de vomissements, de spasmes intestinaux, de diarrhée, de coryza et d'éternuements répétés et d'une augmentation de la température du corps, de la tension artérielle et de la fréquence respiratoire et cardiaque.

En raison de la perte excessive de fluides associée à la transpiration, aux vomissements et à la diarrhée, on note habituellement une perte pondérale marquée, une déshydratation, une cétose et des troubles de l'équilibre acidobasique. Il peut y avoir collapsus cardiovasculaire. Sans traitement, la plupart des symptômes observables disparaissent en cinq à 14 jours, mais il semble qu'il y ait une phase de sevrage secondaire ou chronique qui peut durer de deux à six mois et qui est caractérisée par l'insomnie, l'irritabilité, des douleurs musculaires et une instabilité du système autonome.

Dans le traitement de la physico-dépendance à l'hydromorphone, le patient peut être désintoxiqué par une réduction progressive de la posologie, bien que cela ne soit probablement pas nécessaire chez les patients atteints de cancer en phase terminale. Si les symptômes de sevrage deviennent graves, on peut administrer de la méthadone au patient. L'administration temporaire de tranquillisants et de sédatifs peut aider à réduire l'anxiété du patient. Les troubles gastrointestinaux ou la déshydratation doivent être traités de façon appropriée.

Le chlorhydrate d'hydromorphone doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'alcoolisme ou d'autres formes de pharmacodépendance en raison de la fréquence accrue de tolérance aux opioïdes et de psychodépendance observée chez ces populations de patients.

### **Interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC, y compris les sédatifs et les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants et l'alcool, peut entraîner des effets déprimeurs additifs. La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent survenir. Quand on envisage de telles associations médicamenteuses, on doit

réduire la posologie de l'un ou des deux agents. Les analgésiques opioïdes, y compris l'hydromorphone, peuvent augmenter l'action des agents de blocage neuromusculaire et aggraver la dépression respiratoire.

### **Grossesse**

Durant la grossesse, le chlorhydrate d'hydromorphone doit être administré avec prudence, après une évaluation des besoins de la mère par rapport aux risques pour l'enfant. Lors d'un traitement de longue durée pendant la grossesse, le risque de syndrome de sevrage néonatal doit être pris en considération.

### **Allaitement**

De faibles taux d'analgésiques opioïdes ont été décelés dans le lait maternel. En général, la femme ne doit donc pas allaiter tant qu'elle reçoit de l'hydromorphone, puisque cet agent et les autres agents de cette classe peuvent être excrétés dans le lait maternel.

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les enfants n'ont pas été établies.

### **Gériatrie**

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez les patients âgés, et la dose initiale doit être réduite en raison de la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou d'autres pharmacothérapies concomitantes chez ces patients.

### **Réflexe de la toux**

Le chlorhydrate d'hydromorphone supprime le réflexe de la toux; comme avec tous les analgésiques opioïdes, la prudence est de rigueur lorsque le chlorhydrate d'hydromorphone est utilisé après une intervention chirurgicale chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire.

### **Capacité de conduire un véhicule motorisé ou d'utiliser des machines**

Le chlorhydrate d'hydromorphone peut altérer les aptitudes mentales et (ou) physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machines.

## **EFFETS SECONDAIRES**

Les effets secondaires de **DILAUDID®** (chlorhydrate d'hydromorphone) sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques incluent la dépression respiratoire et l'apnée et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : constipation, impression de tête légère, étourdissements, sédation, nausées, vomissements et sudation. Toutes ces réactions, sauf la constipation, semblent être plus fréquentes chez les patients ambulatoires et ceux qui ne ressentent pas de douleurs graves. Chez les patients ambulatoires, certains de ces effets secondaires peuvent être soulagés si le patient s'allonge. À l'instauration d'une opiothérapie prolongée pour traiter la douleur chronique, on doit envisager de prescrire des antiémétiques contre les nausées et les vomissements, et un traitement approprié de la constipation (laxatifs émoullissants, laxatifs, etc.)

### **Sédation**

La plupart des patients éprouvent un certain degré de sédation à l'instauration du traitement. Elle peut être, du moins en partie, attribuable au fait que souvent le patient se remet d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent de la tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils n'auront besoin d'aucun traitement, sauf d'être rassurés. Si une sédation excessive persiste pendant plus de quelques jours, la dose d'opioïde doit être réduite et les autres causes de sédation doivent être recherchées. Parmi celles-ci, on compte : administration concomitante de déprimeurs du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. Si l'on a dû réduire la dose et que l'on observe que la douleur n'est pas bien maîtrisée, on peut augmenter la dose à nouveau avec prudence après trois ou quatre jours. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis, et ils peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

### **Nausées et vomissements**

Les nausées sont un effet secondaire qui se produit fréquemment à l'instauration d'un traitement aux analgésiques opioïdes; elles seraient dues à l'activation de la zone détente des chémorécepteurs, à la stimulation de l'appareil vestibulaire et au retard de l'évacuation gastrique. La prévalence des nausées diminue suivant un traitement continu aux analgésiques opioïdes. À l'instauration d'une opiothérapie prolongée en vue de traiter une douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez les patients atteints de cancer, parmi les causes de nausées, on doit soupçonner la constipation, l'obstruction intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coélique et l'utilisation concomitante de médicaments dotés de propriétés émétogéniques. Les nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction posologique peuvent être causées par une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent s'accompagner d'autres symptômes incluant l'anorexie, la

satiété précoce, les vomissements et la plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique à l'aide d'agents procinétiques gastrointestinaux.

### **Constipation**

Pratiquement tous les patients deviennent constipés lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base régulière. Chez certains patients, surtout les personnes âgées ou alitées, il peut en résulter un fécalome. Il est essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer un traitement intestinal approprié au début d'un traitement prolongé aux analgésiques opioïdes. On doit au besoin administrer des laxatifs émoullients, des laxatifs stimulants et prendre toutes autres mesures appropriées.

### **Effets moins fréquemment observés avec les analgésiques opioïdes**

**Effets généraux et sur le SNC :** Dysphorie, euphorie, faiblesse, céphalées, agitation, tremblements, manque de coordination des mouvements musculaires, altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, impression de flottement, rêves), rigidité musculaire, paresthésie, tremblements musculaires, vision trouble, nystagmus, diplopie et myosis, hallucinations et désorientation, troubles de la vue, insomnie et augmentation de la pression intracrânienne peuvent survenir.

**Effets cardiovasculaires :** Bouffées de chaleur au visage, frissons, tachycardie, bradycardie, palpitations, évanouissements, syncope, hypotension et hypertension ont été signalés.

**Effets respiratoires :** Bronchospasme et laryngospasme ont été observés.

**Effets gastrointestinaux :** Sécheresse de la bouche, constipation, spasme des voies biliaires, anorexie, diarrhée, crampes, occlusions intestinales et altérations du goût ont été signalés.

**Effets urogénitaux :** Rétention urinaire, retard de la miction et effets antidiurétiques ont été observés.

**Effets dermatologiques :** Prurit, urticaire, autres éruptions cutanées, papule œdémateuse et érythème sur le trajet de l'injection intraveineuse et diaphorèse ont été signalés avec les analgésiques opioïdes.

### **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

#### **Symptômes**

Un surdosage grave avec **DILAUDID®** (chlorhydrate d'hydromorphone) se caractérise par la dépression respiratoire, la somnolence s'aggravant jusqu'à la stupeur et le coma, la flaccidité des muscles squelettiques, la peau froide et moite, un myosis et parfois la bradycardie et l'hypotension. Un surdosage grave, particulièrement après l'administration par voie intraveineuse, peut entraîner l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

#### **Traitement**

Dans le traitement du surdosage, on veillera tout d'abord à rétablir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies aériennes et en instaurant une ventilation assistée ou contrôlée. On se rappellera que chez les patients physico-dépendants aux opioïdes et qui reçoivent des doses importantes de ces agents, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opioïdes précipitera un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité dépendra du degré de physico-dépendance et de la dose d'antagoniste administrée. On doit éviter l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes chez ces patients. Si un antagoniste est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez ces personnes, on l'administrera avec extrêmement de prudence en commençant avec des doses plus faibles et que l'on augmentera progressivement; on débutera par 10 à 20 % de la dose initiale recommandée.

La dépression respiratoire qui peut résulter du surdosage ou d'une sensibilité inhabituelle à l'hydromorphone chez un patient qui n'a pas développé de tolérance aux opioïdes peut être traitée avec l'antagoniste des opioïdes naloxone. Une dose de naloxone (habituellement de 0,4 à

2,0 mg) doit être administrée par voie intraveineuse, si possible, de façon simultanée avec la réanimation respiratoire. La dose peut être répétée 3 minutes plus tard. On ne doit pas administrer la naloxone en l'absence de dépression respiratoire ou circulatoire cliniquement significative. Elle doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une physico-dépendance connue ou soupçonnée à l'hydromorphone. Dans ces cas, l'inversion soudaine ou complète des effets opioïdes peut précipiter un syndrome de sevrage aigu.

Comme l'effet de l'hydromorphone peut durer plus longtemps que celui de l'antagoniste, on doit garder le patient sous surveillance continue; des doses répétées de l'antagoniste peuvent se révéler nécessaires pour maintenir une respiration adéquate. D'autres mesures de soutien s'imposent dans certains cas.

Des mesures de soutien, dont de l'oxygène et des vasopresseurs, devront être utilisées pour traiter le choc circulatoire et l'œdème pulmonaire associés au surdosage, le cas échéant. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**DILAUDID-HP®**, **DILAUDID-HP-PLUS®**, **DILAUDID-XP®** et **DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE** reconstitué sont des solutions extrêmement concentrées de chlorhydrate d'hydromorphone. Elles ne doivent être utilisées que chez des patients ayant développé une tolérance aux opioïdes et nécessitant des posologies élevées ou des concentrations élevées d'agonistes des opioïdes. Ne pas confondre **DILAUDID-HP®**, **DILAUDID-HP-PLUS®**, **DILAUDID-XP®** et **DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE** reconstitué avec la concentration plus faible de **DILAUDID®** en ampoules à 2 mg/mL. Le surdosage et la mort pourraient en résulter.

Les préparations d'hydromorphone de concentration élevée sont indiquées dans le soulagement des douleurs intenses chez des patients ayant développé une tolérance aux opioïdes. Ces patients auront donc déjà été traités avec des analgésiques opioïdes. Si le patient passe d'un traitement avec une forme injectable d'hydromorphone à une préparation d'hydromorphone à concentration plus élevée, on utilisera des doses similaires, tout en tenant compte de la réponse clinique du patient à l'agent. Si les préparations d'hydromorphone de concentration élevée remplacent un analgésique opioïde différent, le tableau 1 servira de guide pour déterminer la dose équivalente approximative d'hydromorphone.

Tableau 1  
 Analgésiques opioïdes : équivalences analgésiques approximatives<sup>(1)</sup>

Médicament	Dose équivalente (mg) <sup>(2)</sup> (comparativement à 10 mg de morphine i.m.)		Durée d'action (heures)
	Voie parentérale	Voie orale	
<b>Agonistes opioïdes puissants :</b>			
Morphine (dose unique)	10	60	3 - 4
(administration à long terme)	10	20 - 30 <sup>(3)</sup>	3 - 4
Hydromorphone	1,5 - 2	6 - 7,5	2 - 4
Aniléridine	25	75	2 - 3
Lévorphanol	2	4	4 - 8
Mépidrine <sup>(4)</sup>	75	300	1 - 3
Oxymorphone	1,5	5 (voie rectale)	3 - 4
Méthadone <sup>(5)</sup>			
Héroïne	5-8	10 - 15	3 - 4
<b>Agonistes opioïdes faibles :</b>			
Codéine	120	200	3 - 4
Oxycodone	5 - 10	10 - 15	2 - 4
Propoxyphène	50	100	2 - 4
<b>Agonistes-antagonistes mixtes<sup>(6)</sup> :</b>			
Pentazocine <sup>(4)</sup>	60	180	3 - 4
Nalbuphine	10	-	3 - 6
Butorphanol	2	-	3 - 4

(1) Références :

Cancer pain: A Monograph on the Management of Cancer Pain, Santé et Bien-être Canada, 1984.

Foley KM, New Engl J Med 1985; 313: 84-95.

Aronoff GM, Evans WO, Dans : Evaluation and Treatment of Chronic Pain. 2<sup>e</sup> éd., GM Aronoff (éd.), Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 359-68.

Cherny NI, Portenoy RK, Dans : Textbook of Pain, 3<sup>e</sup> éd., P D Wall et R Melzack, Londres : Churchill Livingstone, 1994: 1437-67.

(2) Ces données, pour la plupart, sont extraites d'études à dose unique sur la douleur aiguë et doivent servir d'approximation dans le choix de la posologie dans le traitement de la douleur chronique.

(3) Pour la douleur aiguë, la dose orale de morphine est de six fois celle de la dose injectable. Cependant, dans le cas d'administration à long terme, ce rapport s'établit à 2 ou à 3:1, possiblement attribuable à l'accumulation de métabolites actifs.

(4) Ces médicaments ne sont pas recommandés dans le traitement de la douleur chronique.

(5) Dose équianalgésique extrêmement variable. La posologie requise doit être ajustée en fonction du patient en commençant par l'équivalent de 1/10<sup>e</sup> de la dose de morphine.

(6) Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter un syndrome de sevrage chez les patients qui reçoivent des agonistes opioïdes purs.

Lors d'études cliniques sans insu réalisées avec l'hydromorphone chez des patients atteints de cancer en phase terminale, les injections sous-cutanées et intramusculaires d'hydromorphone ont été bien tolérées; la douleur et la sensation de brûlure au point d'injection ont été minimales. Un érythème léger a été rarement noté après l'injection intramusculaire. Les injections sous-cutanées d'hydromorphone ont été particulièrement bien tolérées quand elles ont été administrées avec une aiguille courte de calibre 30. De plus, on a établi que les perfusions sous-cutanées continues d'hydromorphone sont bien tolérées. L'effet secondaire le plus fréquent est une rougeur tissulaire locale qui peut être soulagée en effectuant la rotation des sites d'injection plus fréquemment. L'expérience sur l'administration de l'hydromorphone par voie intraveineuse est limitée. Si l'administration intraveineuse s'avère nécessaire, on doit injecter le produit lentement, sur une période d'au moins 2 à 3 minutes. L'injection rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse accroît les risques d'hypotension et de dépression respiratoire. L'injection intraveineuse est habituellement indolore.

Une augmentation progressive de la dose peut être nécessaire si l'analgésie est insuffisante, si la tolérance se développe ou si la douleur s'aggrave. Le premier signe de tolérance est habituellement une réduction de la durée de l'effet.

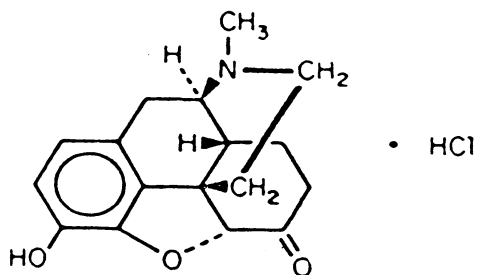
**INFORMATION PHARMACEUTIQUE**

**Substance médicamenteuse**

**Dénomination commune** : Chlorhydrate d'hydromorphone

**Dénomination chimique** : Chlorhydrate de 4,5 $\alpha$ -époxy-3-hydroxy-  
17-méthylmorphinan-6-one

**Formule développée** :



**Formule moléculaire** : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Poids moléculaire** : 321,8

**pH** : Une solution de 1,0 mg/mL dans l'eau a un pH entre 4,5 et 6,5. Une solution de 10,0 mg/mL dans l'eau a un pH entre

3,5 et 5,5. Une solution de 100,0 mg/mL dans l'eau a un pH entre 3,5 et 5,5. Une solution de 250,0 mg/mL dans l'eau a un pH entre 3,0 et 5,0.

**Point de fusion :** de 305 à 315 °C

**pKa :** 8,2 (20 °C)

**Solubilité :** 1 dans 3 d'eau  
1 dans 100 d'éthanol (90 %)  
Pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther

**Composition**

**DILAUDID-HP®** - Un mL de solution stérile contient 10,0 mg de chlorhydrate d'hydromorphone, 2,0 mg d'acide citrique, 2,0 mg de citrate de sodium dans de l'eau pour injection, sans agent de conservation.

**DILAUDID-HP-PLUS®** - Un mL de solution stérile contient 20,0 mg de chlorhydrate d'hydromorphone, 2,0 mg d'acide citrique, 2,0 mg de citrate de sodium dans de l'eau pour injection, sans agent de conservation.

**DILAUDID-XP®** - Un mL de solution stérile contient 50,0 mg de chlorhydrate d'hydromorphone, 2,0 mg d'acide citrique, 2,0 mg de citrate de sodium dans de l'eau pour injection, sans agent de conservation.

**DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE** - Chaque flacon contient 250 mg de chlorhydrate d'hydromorphone lyophilisé stérile, sans agent de conservation.

**Stabilité et conditions d'entreposage**

Conserver entre 15 et 25°C, à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

**Renseignements sur la reconstitution**

**DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE** est offert sous forme stérile en flacons de 30 mL contenant 250 mg de chlorhydrate d'hydromorphone. Il peut être reconstitué à la concentration désirée avec de l'eau stérile pour injection, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou une solution de dextrose à 5 % pour injection. Le tableau ci-dessous présente les détails sur la quantité de diluant à ajouter pour préparer toute une gamme de concentrations.

<b>Volume de diluant à ajouter au flacon</b>	<b>Volume obtenu</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
24,8 mL	25,0 mL	10 mg/mL
12,4 mL	12,5 mL	20 mg/mL
4,9 mL	5,0 mL	50 mg/mL
2,4 mL	2,5 mL	100 mg/mL
1,6 mL	1,67 mL	150 mg/mL
1,1 mL	1,25 mL	200 mg/mL
0,9 mL	1,0 mL	250 mg/mL

L'information fournie ci-dessous concerne uniquement la compatibilité physique et la stabilité chimique des solutions reconstituées. La durée de stérilité de la solution reconstituée dépend des techniques et du matériel utilisés pendant la préparation de la solution. Chaque pharmacien doit tenir compte de ces facteurs en déterminant la durée d'utilisation de la solution préparée. On recommande en général de conserver les solutions reconstituées pendant 24 heures à température ambiante ou 72 heures sous réfrigération.

**DILAUDID® EN POUDRE STÉRILE** pour injection est physiquement compatible et chimiquement stable dans les diluants et contenants suivants :

<b>DILUANT</b>	<b>CONC. FINALE DE CHLORHYDRATE D'HYDROMORPHONE (mg/mL)</b>	<b>CONDITION D'ENTREPOSAGE</b>	<b>TYPE DE CONTENANT</b>	<b>*STABILITÉ PHYSIQUE ET CHIMIQUE (EN JOURS)</b>
Eau stérile pour injection	10, 100, 250	Température ambiante	Verre ambre	42
		Réfrigération	Verre ambre	42
Eau stérile pour injection	10, 100, 250	Température ambiante	Cassettes Pharmacia	42
		Réfrigération	Cassettes Pharmacia	42
Eau stérile pour injection	10, 100, 250	Incubateur à chaleur sèche de 37° (après l'entreposage au réfrigérateur)	Cassettes Pharmacia	10 jours après l'entreposage de 42 jours au réfrigérateur
Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	10, 100	Température ambiante	Verre ambre	28
Solution de dextrose à 5 %	10, 100	Température ambiante	Verre ambre	28

\* Cette information ne tient pas compte de la stérilité. Veuillez consulter le paragraphe précédent pour obtenir plus de précisions.

Les solutions préparées à partir de **DILAUDID EN POUDRE STÉRILE** (ainsi que les solutions **DILAUDID HP, HP-PLUS** et **XP**) peuvent être administrées par voies i.v., i.m. ou s.c. et également par perfusion continue i.v. et s.c.

### **PRÉSENTATION**

**DILAUDID-HP** (10 mg/mL) est présenté en ampoules de couleur ambre et **DILAUDID-HP** en flacons uniservices également de couleur ambre, munis d'un capuchon blanc relevable et détachable. Ampoules de 1 mL et de 5 mL, en boîtes de 10. Flacons uniservices de 50 mL, en boîtes de 2.

**DILAUDID-HP-PLUS** (20 mg/mL) est présenté en flacons uniservices de couleur ambre, munis d'un capuchon brun relevable et détachable. Flacons uniservices de 50 mL, en boîtes de 2.

**DILAUDID-XP** (50 mg/mL) est présenté en flacons uniservices de couleur ambre, munis d'un capuchon jaune relevable et détachable. Flacons uniservices de 50 mL, en boîtes de 2.

**DILAUDID EN POUDRE STÉRILE** (250 mg/flacon) est présenté en flacons de couleur ambre, munis d'un capuchon noir relevable et détachable, en boîtes de 4.

**REMARQUE :** Les médicaments à administrer par voie parentérale doivent être inspectés avant leur administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, pour déceler la présence de particules et de toute décoloration. Une légère décoloration jaunâtre peut se produire dans les solutions d'hydromorphe. La coloration jaunâtre est proportionnelle à la concentration d'hydromorphe et a tendance à augmenter avec le temps. La coloration est de nature esthétique et ne résulte pas d'une dégradation chimique. Aucune perte de puissance n'a été démontrée. De plus, **DILAUDID** ne contient pas d'agent de conservation; par conséquent, toute portion inutilisée du médicament doit être jetée.