

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NHYDROMORPH CONTIN[®]

**Capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée
3, 6, 12, 18, 24 et 30 mg**

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

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

NUMÉRO DE CONTRÔLE : 130753

DATE DE RÉVISION :
25 août 2009

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^NHYDROMORPH CONTIN[®]
Capsules d'hydromorphone à libération contrôlée
3, 6, 12, 18, 24 et 30 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opiacé

ACTIONS

L'hydromorphone, un agoniste semi-synthétique des récepteurs μ opiacés, est une cétone hydrogénée de morphine et présente les propriétés pharmacologiques typiques des analgésiques opiacés. L'hydromorphone et les opiacés apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les voies digestives. Ils comprennent l'analgésie, la somnolence, l'obscurcissement des capacités mentales, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie ou la dysphorie, la dépression respiratoire, la suppression du réflexe 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.

Les estimations de la puissance analgésique relative de l'hydromorphone administrée par voie parentérale par rapport à celle de la morphine lors d'études sur la douleur aiguë chez l'homme 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 administrée à la dose requise pour soulager de façon satisfaisante la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables.

Il n'y a pas de limite intrinsèque à l'effet analgésique de l'hydromorphone. Comme pour 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 effets indésirables, essentiellement la dépression respiratoire, les nausées et les vomissements, qui peuvent être associés aux doses élevées.

Pharmacocinétique :

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

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) administré toutes les 12 heures procure une analgésie équivalente à celle des comprimés d'hydromorphone (Dilaudid[®]) à libération traditionnelle administrés toutes les 4 heures chez les patients souffrant de douleur cancéreuse. Les études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre montrent qu'on obtient les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'hydromorphone en moyenne 4,8 heures après l'administration d'**HYDROMORPH CONTIN** et que les concentrations maximales et minimales sont équivalentes à celles obtenues par l'administration des comprimés à libération traditionnelle toutes les 4 heures. Le degré d'absorption de l'hydromorphone administrée par **HYDROMORPH CONTIN** est équivalent à celui obtenu avec les comprimés traditionnels (Dilaudid) et n'est pas influencé de façon significative quand le produit est administré en présence d'aliments. Chez les patients souffrant de douleur chronique cancéreuse et recevant des doses d'**HYDROMORPH CONTIN** allant de 6 mg à 216 mg/jour, on a observé un rapport linéaire entre l'aire sous la courbe (ASC) pour la concentration plasmatique en fonction du temps et la dose.

Dilaudid[®] est un produit de Purdue Pharma.

INDICATIONS

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur chronique intense exigeant l'emploi prolongé d'une préparation opiacée administrée par voie orale.

CONTRE-INDICATIONS

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) 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 respiratoires 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 (p. ex., iléus paralytique); prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours du traitement).

MISES EN GARDE

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) doit être avalé entier ; on peut aussi l'ouvrir et en saupoudrer le contenu sur des aliments mous et froids. Le contenu des capsules ne doit être ni mâché, ni écrasé, ni dissous. La prise de capsules brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées, ou leur contenu, pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'hydromorphone.

Les capsules de 18 mg et plus d'HYDROMORPH CONTIN ne doivent servir qu'à des patients tolérants aux opiacés (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Ces teneurs peuvent causer une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui n'ont pas été exposés au préalable à des doses quotidiennes

d'hydromorphone équivalentes de 36 mg ou plus. On doit être prudent lorsqu'on prescrit ces teneurs de capsules.

On doit aviser les patients de ne pas donner HYDROMORPH CONTIN à d'autres personne que celle 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 CONTIN**, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux (voir **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses).

HYDROMORPH CONTIN n'est pas recommandé pour une utilisation préopératoire ou post-opératoire dans les 24 premières heures.

Abus des formulations d'opiacés : Les capsules d'**HYDROMORPH CONTIN** sont conçues pour une utilisation orale seulement. L'abus peut entraîner une surdose et le décès. Ce risque s'accroît lorsque les capsules ou leur contenu sont écrasés, brisés, dissous ou mâchés, et prises en même temps que de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. En cas d'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients de la capsule entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques.

Dépendance médicamenteuse : Comme pour les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique ont tendance à se développer à la suite de l'administration répétée d'hydromorphone; son emploi présente donc un potentiel d'abus et de développement de dépendance psychologique. **HYDROMORPH CONTIN** doit donc être prescrit et utilisé avec le haut degré de prudence qu'exige ce type de médicament présentant un fort potentiel d'abus. Le risque d'abus ne constitue habituellement pas un problème chez les patients présentant des douleurs intenses et chez qui l'hydromorphone est indiquée de façon appropriée. Toutefois, en l'absence d'une indication claire pour un analgésique opiacé puissant, il faut envisager la possibilité de toxicomanie, et y résister, chez les sujets sollicitant le médicament, en particulier les sujets ayant des antécédents ou une tendance à l'emploi abusif de médicaments. 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 la maîtrise de la douleur.

Utilisation dans la toxicomanie et l'alcoolisme : **HYDROMORPH CONTIN** est un opiacé sans utilisation approuvée dans la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes souffrant de dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opiacée.

Dépression du SNC : On doit administrer l'hydromorphone uniquement avec prudence et à des 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 CONTIN** dans les 24 heures précédant l'intervention.

Grossesse : Les études animales réalisées avec la morphine et l'hydromorphone ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes sur le fœtus. Bien que l'expérience chez la femme n'ait pas indiqué ce risque, on ne prescrira **HYDROMORPH CONTIN** 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 dioxyde de carbone 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 préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. De plus, l'hydromorphone peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique dans les cas de traumatisme crânien. Chez ces patients, l'hydromorphone ne doit être utilisée 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 comme 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), d'hypothyroïdie, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique, de psychose toxique ou de rétrécissement urétral.

L'hydromorphone ne devrait pas être utilisée 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 utilisée avec prudence pendant le travail et chez les mères allaitantes. Une dépendance physique ou une dépression respiratoire peut survenir chez le nouveau-né.

Conduite automobile et manœuvre 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 (p. ex., les barbituriques), les sédatifs, les antidépresseurs, les hypnotiques, les tranquillisants, les neuroleptiques, 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.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool : Des concentrations accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une légère diminution de la libération d'hydromorphone des capsules d'**HYDROMORPH CONTIN** à des concentrations plus faibles d'alcool (jusqu'à 20 %) et une libération plus rapide, seulement aux concentrations les plus élevées d'alcool (35 à 40 %). La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Les analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes (c.-à-d. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la 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 effets indésirables d'**HYDROMORPH CONTIN[®]** (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) sont similaires à ceux des autres analgésiques opiacés et s'ajoutent aux effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les plus grands risques associés à l'hydromorphone comprennent la dépression respiratoire et la dépression du SNC. 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 les troubles asthéniques, 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 après 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 dépresseur du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases au cerveau, 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 débilités, 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 des analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone gâchette 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 des analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement prolongé par 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 comprendre 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 par des agents de motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. 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 par des opiacés. Des émoullients fécaux, des laxatifs stimulants et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin.

Effets secondaires observés moins fréquemment avec les analgésiques opiacés :

Généraux et SNC : agitation, altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sensation de flottement, rêves), augmentation de la pression intracrânienne, céphalées, confusion, convulsions, diplopie et myosis, dyskinésie, dysphorie, euphorie, faiblesse, hallucinations et désorientation, hyperalgésie à dose élevée qui ne répondra pas à une autre augmentation de la dose d'hydromorphone (possiblement une réduction de la posologie ou

un changement d'opiacé requis), insomnie, manque de coordination de certains mouvements musculaires, nystagmus, œdème périphérique, rigidité musculaire, paresthésie, secousses musculaires, somnolence, syndrome de sevrage des drogues, tolérance aux médicaments, toxicomanie, tremblements, troubles visuels et vue brouillée

Cardiovasculaires : bouffées congestives au visage, bradycardie, étourdissements, frissons, hypotension et hypertension, palpitations, tachycardie et syncope

Respiratoires: bronchospasme, laryngospasme et dépression respiratoire

Digestifs : altérations du goût, anorexie, crampes, diarrhée, hausse des enzymes hépatiques, iléus paralytique, sécheresse de la bouche et spasme des voies biliaires

Génito-urinaires : effets antidiurétiques, rétention urinaire ou retard de miction

Dermatologiques : diaphorèse, prurit et urticaire et autres éruptions cutanées

Immunitaires : réactions d'hypersensibilité (y compris l'enflure oropharyngée)

Syndrome de sevrage (abstinence) : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître à l'administration chronique. Un syndrome d'abstinence peut être précipité par l'arrêt du traitement par opiacé ou par l'administration d'antagonistes 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 inexplicquée, 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 ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour gérer une situation où une surdose de médicament est soupçonnée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

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 respiratoires 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 un individu physiquement dépendant des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ce sujet, 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 ajustements posologiques, en débutant par 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 absorbée par l'organisme, surtout en cas d'administration de préparation à libération prolongée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) doit être avalé entier ; on peut aussi l'ouvrir et en saupoudrer le contenu sur des aliments mous et froids. Le contenu des capsules ne doit être ni mâché, ni écrasé, ni dissous. La prise de capsules brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'hydromorphone.

Les capsules de 18 mg et plus d'HYDROMORPH CONTIN ne doivent servir qu'à des patients tolérants aux opiacés, ayant besoin d'une posologie quotidienne d'hydromorphone de 36 mg ou plus. Cette dose peut entraîner des conséquences médicales graves, notamment une dépression respiratoire mortelle, chez les patients qui n'ont pas déjà été exposés à une dose semblable d'opiacés.

Adultes : Les besoins 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.

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par **HYDROMORPH CONTIN** : Les patients qui n'ont pas encore reçu d'opiacé ou qui reçoivent

des doses faibles et intermittentes d'analgésiques opiacés légers peuvent commencer leur traitement par **HYDROMORPH CONTIN** à raison de 3 mg toutes les 12 heures.

Patients recevant présentement des opiacés : On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'hydromorphone à **HYDROMORPH CONTIN** à la même posologie quotidienne totale d'hydromorphone, divisée en 2 doses égales d'**HYDROMORPH CONTIN** administrées à 12 heures d'intervalle.

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 se servir du Tableau 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'hydromorphone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette posologie quotidienne totale d'hydromorphone orale doit alors être divisée en 2 doses égales d'**HYDROMORPH CONTIN** administrées à 12 heures d'intervalle.

Ajustement posologique : L'ajustement de la posologie est la clé du succès dans le traitement par des analgésiques opiacés. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible d'hydromorphone à libération contrôlée (Hydromorph Contin), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements de posologie doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant **HYDROMORPH CONTIN** de façon chronique, la dose sera ajustée à intervalles de 48 heures pour assurer un soulagement satisfaisant de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. **HYDROMORPH CONTIN** est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures.

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 d'hydromorphone à libération contrôlée (Hydromorph Contin).

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon périodique 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 q12h, 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 (par comparaison avec 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 |
| Mépidine 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 des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.

Foley KM. 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. Dans : 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 de six fois la dose injectable. En cas d'usage chronique toutefois, l'expérience indique que ce rapport est de 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 de la dose orale de morphine/dose orale d'hydromorphone est de 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 par l'équivalent de 1/10 de la dose de morphine.

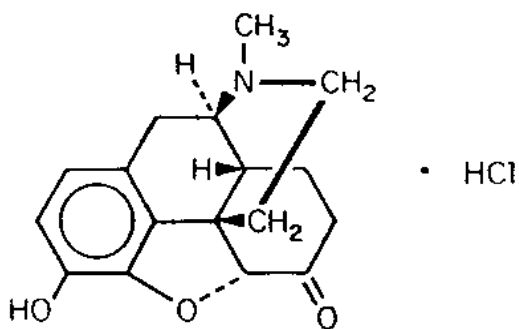
⁸ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opiacés purs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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

Nom commun : Chlorhydrate d'hydromorphone

Structure :



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

Formule chimique : Chlorhydrate de 4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one

Poids moléculaire : 321,8

Aspect : Poudre cristalline fine, blanche à pratiquement blanche.

Solubilité : Soluble à raison de 1:3 dans de 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'hydromorphe

Ingrédients non médicinaux (toutes les teneurs) : dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline

Enrobage des capsules :

3 mg : gélatine, dioxyde de titane, D&C jaune n° 10, AD&C vert n° 3

6mg : gélatine, dioxyde de titane, D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40

12 mg : gélatine, dioxyde de titane, D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40

18 mg : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

24 mg : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer

30 mg : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, AD&C rouge n° 3

Stabilité et recommandations de conservation :

Conserver à température ambiante (15 - 25 °C).

FORMES POSOLOGIQUES

HYDROMORPH CONTIN[®] (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) est offert en teneurs de 3 (vert), 6 (rose), 12 (orange), 18 (jaune), 24 (gris) et 30 (rouge) mg. Chaque capsule porte les impressions PF et **HYDROMORPH CONTIN**, ainsi qu'un nombre correspondant à la teneur, en mg.

HYDROMORPH CONTIN se présente en flacons en plastique opaque de 50 capsules.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre des capsules HYDROMORPH CONTIN®. 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 votre médecin et vous pouvez décider si **HYDROMORPH CONTIN** 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 généralement opiacés, opioïdes ou narcotiques, et qui 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 CONTIN?

HYDROMORPH CONTIN est une capsule à libération contrôlée contenant de l'hydromorphone. **HYDROMORPH CONTIN** est conçu de façon telle que l'hydromorphone est libérée lentement sur une période de 12 heures, vous permettant de prendre une dose toutes

les 12 heures pour maîtriser votre douleur. **HYDROMORPH CONTIN** est utilisé pour traiter la douleur intense exigeant l'utilisation prolongée d'une préparation analgésique opiacée.

Les capsules d'**HYDROMORPH CONTIN** sont offertes en six teneurs : 3 mg (vert), 6 mg (rose), 12 mg (orange), 18 mg (jaune), 24 mg (gris) et 30 mg (rouge). Vous devrez peut-être prendre plus d'une concentration (capsules de couleurs différentes) à la fois pour recevoir la posologie quotidienne totale prescrite par le médecin. Vous ne devriez pas prendre la capsule de 18 mg, ou de teneur supérieure, à moins que vous ne preniez déjà les capsules de 12 mg, ou une dose équivalente d'un analgésique semblable, et que votre médecin vous ait avisé de passer aux capsules de 18 mg.

Avant de prendre HYDROMORPH CONTIN :

Votre médecin devrait tout connaître de votre état de santé avant de décider si **HYDROMORPH CONTIN** vous convient et quelle est la meilleure posologie quotidienne. Parlez à votre médecin de tous vos problèmes médicaux, particulièrement 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 CONTIN**, car ce médicament ne vous convient peut-être pas dans ces circonstances.

N'utilisez pas **HYDROMORPH CONTIN** si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- votre douleur est légère;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres analgésiques;
- 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 d'un traumatisme crânien;
- vous souffrez de convulsions;
- vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures.

Comment prendre HYDROMORPH CONTIN :

Les capsules HYDROMORPH CONTIN doivent être avalées entières ; on peut les ouvrir et en saupoudrer le contenu sur des aliments mous et froids. La capsule ne doit être ni brisée, ni mâchée, ni dissoute, ni écrasée, puisque cela peut entraîner la libération d'un excédent d'hydromorphone, et cela peut vous faire beaucoup de tort.

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

Suivez exactement les directives de votre médecin. Les capsules **HYDROMORPH CONTIN** doivent être prises de façon régulière toutes les 12 heures (avec 4 à 6 onces d'eau) pour prévenir la douleur toute la journée et toute la nuit. Si votre douleur s'intensifie et vous gêne, contactez immédiatement votre médecin qui décidera peut-être d'ajuster votre posologie quotidienne d'**HYDROMORPH CONTIN**.

Votre posologie quotidienne d'**HYDROMORPH CONTIN** est clairement indiquée sur l'étiquette du flacon. Assurez-vous de suivre exactement les directives indiquées sur l'étiquette; 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 CONTIN**. Assurez-vous de n'utiliser **HYDROMORPH CONTIN** que pour le problème pour lequel il a été prescrit.

L'arrêt d'HYDROMORPH CONTIN :

Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur la façon d'arrêter la prise d'**HYDROMORPH CONTIN**. Vous ne devriez pas arrêter de prendre **HYDROMORPH**

CONTIN tout d'un coup si vous l'avez pris pendant plus de quelques jours, puisque cela peut entraîner des symptômes inconfortables.

Après l'arrêt d'**HYDROMORPH CONTIN**, vous devriez rapporter les capsules inutilisées à votre pharmacien pour être détruites.

Les effets secondaires possibles pendant que vous prenez HYDROMORPH CONTIN :

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 CONTIN**.

Si vous éprouvez un symptôme quelconque lié à la difficulté de 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.

Surdose :

Les signes les plus importants de surdose sont la suppression respiratoire (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion ou la somnolence extrême. Dans le cas où une surdose est soupçonnée, ou si un de ces symptômes survient, appelez

immédiatement votre médecin et/ou composez votre numéro d'urgence local, et/ou votre centre antipoison régional, même si vous ne ressentez aucun malaise.

La prise d'HYDROMORPH CONTIN avec d'autres médicaments :

Vous ne devriez pas prendre **HYDROMORPH CONTIN** 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 CONTIN** avec d'autres médicaments. Les voici :

- autres opiacés, anesthésiques (p. ex., barbituriques), sédatifs, hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques, 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 offert 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 par

HYDROMORPH CONTIN, ou après un changement de votre posologie quotidienne, car vous pourriez éprouver de la somnolence ou de la sédation. Si la somnolence ou 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 dans le passé, peuvent avoir un risque plus élevé d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opiacés, notamment **HYDROMORPH CONTIN**.

Les patients qui ont pris **HYDROMORPH CONTIN** 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 CONTIN :

Chaque fois que vous aurez besoin de plus d'**HYDROMORPH CONTIN**, 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 s'il est presque temps de prendre 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 CONTIN** 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 à la suite de la prise d'**HYDROMORPH CONTIN**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Conservation d'HYDROMORPH CONTIN :

HYDROMORPH CONTIN contient un médicament opiacé et doit être conservé dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'abus. Ne donnez **HYDROMORPH CONTIN** à aucune personne autre que celle pour qui il a été prescrit, puisque que cela peut lui faire beaucoup de tort, y compris la faire mourir. Gardez **HYDROMORPH CONTIN** hors de la portée des enfants. Une surdose accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. Gardez **HYDROMORPH CONTIN** dans un endroit frais et sec, entre 15 et 25 °C.

Ce feuillet résume les renseignements importants sur **HYDROMORPH CONTIN**. 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 comprennent 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.

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 teneurs plasmatiques d'hydromorphone et l'effet analgésique, bien qu'une étude réalisée auprès de patients présentant des douleurs chroniques suggère que des teneurs 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 administrée 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.

Dans une étude avec permutation portant sur 45 cancéreux, l'efficacité et l'innocuité d'**HYDROMORPH CONTIN** (capsules de chlorhydrate d'hydromorphone à libération contrôlée) administré toutes les 12 heures ont été comparées avec celles de comprimés d'hydromorphone à libération traditionnelle (Dilaudid[®]) administrés toutes les 4 heures. L'évaluation de la douleur, des nausées et de la sédation quatre fois par jour pendant sept jours a indiqué qu'**HYDROMORPH CONTIN** a procuré un degré de soulagement de la douleur équivalant à celui de Dilaudid et a été associé à une incidence équivalente d'effets secondaires typiques des opiacés.

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 dioxyde de carbone 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 de 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.

Biodisponibilité : Dans une étude sur la biodisponibilité avec des doses uniques, les caractéristiques de libération contrôlée d'**HYDROMORPH CONTIN** ont été démontrées par comparaison avec les comprimés d'hydromorphone à libération traditionnelle (Dilaudid). Après l'administration de doses de 4 mg des deux formulations, le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été de 4,0 heures avec **HYDROMORPH CONTIN** et de 1,0 heure avec Dilaudid. La concentration plasmatique maximale a été réduite alors que le niveau d'absorption de l'hydromorphone avec **HYDROMORPH CONTIN** était équivalent à celui observé avec Dilaudid. La même étude a indiqué que l'administration d'**HYDROMORPH CONTIN** en association avec un repas à teneur élevée en protéines et en

matières grasses n'a pas entraîné d'augmentation significative dans le niveau d'absorption de l'hydromorphone, par comparaison avec son administration à jeun.

Dans une étude pharmacocinétique avec administration de doses multiples à des patients présentant des douleurs cancéreuses, l'administration d'**HYDROMORPH CONTIN** toutes les 12 heures a démontré la bioéquivalence aux comprimés à libération traditionnelle (Dilaudid) administrés toutes les 4 heures, pour ce qui est du degré d'absorption (ASC) et des teneurs plasmatiques maximales et minimales (C_{max} , C_{min}), avec un délai marqué avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale variant de 1,5 à 4,8 heures (Tableau 2).

TABLEAU 2

| Paramètre pharmacocinétique (n = 18) | Hydromorphone à libération traditionnelle (Dilaudid) | HYDROMORPH CONTIN | Rapport, % (intervalle de confiance à 90 %)* |
|---|--|-------------------|--|
| ASC ₀₋₁₂ ng h.mL ⁻¹ | 119,0 | 123,1 | 102 (92-113) |
| C _{max} ng.mL ⁻¹ | 19,7 | 17,8 | 97 (85-111) |
| C _{min} ng.mL ⁻¹ | 5,3 | 6,0 | 111 (96-124) |
| T _{max} (h) | 1,5 | 4,8 | - |

*D'après des données ln-transformées

Dans la même étude, le rapport entre la dose d'**HYDROMORPH CONTIN** et l'aire sous la courbe pour la concentration plasmatique en fonction du temps pour l'hydromorphone a été linéaire avec une gamme de doses quotidiennes allant de 6 mg à 216 mg.

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 positive 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/postnatale

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. Brown CR Jr., Forrest WH, Hayden J, James KE. Respiratory effects of hydromorphone in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14(3):331-7.
2. 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(2):407-11.
3. 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(12):1709-13.
4. Cone EJ, Darwin WD. Simultaneous determination of hydromorphone, hydrocodone and their 6 and 6 β hydroxy metabolites in urine using selected ion recording with methane chemical ionization. *Biomed Mass Spectrom* 1978;5(4):291-5.
5. Deutsch EV. Postoperative analgesia with hydromorphone and meperidine: a double blind comparison. *Anesth Analg* 1968;47(6):669-71.
6. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, et coll. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
7. 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. Douleurs cancéreuses. Ministère des Approvisionnement et Services Canada. 1984. N° de cat. H42-2/4-1984.
8. 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. Douleurs cancéreuses : Une

- monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnement et Services Canada. 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
9. Ferris FD, Kerr IG, De Angelis C, Sone M, Hume S. Inpatient narcotic infusions for patients with cancer pain. *J Palliat Care* 1990;6(2):51-9.
 10. Goldberg RI and Shuman FI. Oral hydromorphone in trauma. *Curr Ther Res Clin Exp* 1965;7(5):284-8.
 11. 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.
 12. Hanks GW, Justins DM. Cancer pain: management. *Lancet* 1992;339(8800):1031-6.
 13. Hanna C, Mazuzan JE, Jr., Abajian JA, Jr. An evaluation of dihydromorphinone in treating postoperative pain. *Anesth Analg* 1962;41:755-61.
 14. 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.
 15. Hill HF, Coda BA, Tanaka A, Schaffer R. Multiple-dose evaluation of intravenous hydromorphone pharmacokinetics in normal human subjects. *Anesth Analg* 1991;72(3): 330-6.
 16. Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. Dans : Foley KM, Inturrisi CE, editors. *Advances in pain research and therapy*. Vol. 8. Opioid analgesics in the management of clinical pain. New York: Raven Press; 1986. p. 129-41.

17. 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.
18. Librach SL. *The pain manual: principles and issues in cancer pain management*. Montreal (QC): Pegasus Healthcare International; 1991.
19. Mahler DL, Forrest WH Jr. Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain. *Anesthesiology* 1975;42(5):602-7.
20. 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.
21. Napp Laboratories Limited. 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. Final Study Report. Cambridge (U.K.): Napp Research Centre; 1990. Rapport n° HYDRO.PKIN0006.
22. 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.
23. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5 (Suppl 1):S46-S62.
24. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implication for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43(3):273-86.

25. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339(8800):1026-31.
26. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3^e éd. Glenview (IL): American Pain Society;1992.
27. 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.
28. 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.
29. 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): Government Printing Office (US); 1938:1-143.
30. Steinberg SK, Kornijenko M. The role of hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Can Pharm J* 1988;121(3):182-6.
31. Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol* 1981;21(4):152-6.
32. 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.

33. Weissman DE, Burchman SL, Dinndorf PA, Dahl JL. Handbook of cancer pain management. 2^e éd. Madison: Wisconsin Pain Initiative, 1990.