

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**BAR-HYDROmorphone CR**

Capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone* à libération contrôlée
3, 4,5, 6, 9, 12, 18, 24 et 30 mg

Norme du fabricant

Analgésique opioïde

Bard Pharmaceuticals (1990) Inc.
580 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

Date de préparation :
22 août 2018

N° de contrôle : 216202

* HYDROmorphone est le nom de l'ingrédient chimique actif (hydromorphone), et il ne s'agit pas d'une marque de commerce/déposée.

DILAUDID[®] est une marque déposée de Purdue Pharma.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	35
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	38

^NBAR-HYDROmorphone CR
(capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération contrôlée 3, 4,5, 6, 9, 12, 18, 24 et 30 mg	dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline et dioxyde de titane 3 mg : D&C jaune n° 10, AD&C vert n° 3 4,5 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3 6 mg : D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40 9 mg : AD&C bleu n° 1 12 mg : D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40 18 mg : oxyde de fer jaune 24 mg : oxyde de fer noir 30 mg : AD&C rouge n° 3, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes : BAR-HYDROmorphone CR (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien, continu et à long terme d'un traitement opioïde, et si :

- la douleur répond aux opioïdes; et
- la douleur n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

BAR-HYDROmorphone CR ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du **BAR-HYDROmorphone CR** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration du **BAR-HYDROmorphone CR** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

BAR-HYDROmorphone CR (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients hypersensibles au principe actif (HYDROmorphone), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de la préparation. Consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir la liste complète des ingrédients;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type);
- chez les patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques;
- pour la prise en charge de la douleur aiguë, notamment son utilisation dans le cadre des chirurgies ambulatoires;
- pour la prise en charge des douleurs périopératoires;
- chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques des voies aériennes ou d'état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë ou d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang et de cœur pulmonaire;
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien;

- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement);
- chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'usage des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques plus importants de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération contrôlée, BAR-HYDROmorphone CR (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, n'ont pas été tolérées ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

BAR-HYDROmorphone CR présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'usage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire BAR-HYDROmorphone CR, on doit évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). BAR-HYDROmorphone CR doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, pourrait survenir avec l'utilisation de BAR-HYDROmorphone CR. Les bébés exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel présentent un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par BAR-HYDROmorphone CR ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut demander aux patients d'avaler la capsule entière de BAR-HYDROmorphone CR ou de saupoudrer son contenu sur de la purée de pommes ou de la crème pâtissière et de l'avaler immédiatement, sans mâcher. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou d'écraser les capsules de BAR-HYDROmorphone CR peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'HYDROmorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles.

Exposition accidentelle

Même une seule dose de BAR-HYDROmorphone CR ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle d'HYDROmorphone (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination, pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de BAR-HYDROmorphone CR par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de BAR-HYDROmorphone CR doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques associés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante d'un opioïde avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver toute prescription concomitante de BAR-HYDROmorphone CR et d'une benzodiazépine ou d'un autre déprimeur du SNC aux patients chez qui tous les autres traitements sont inadéquats.
- Limiter la posologie et la durée au minimum requis.
- Suivre les patients pour détecter d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

BAR-HYDROmorphone CR doit être avalé entier; on peut aussi l'ouvrir et en saupoudrer tout le contenu sur une cuillerée de purée de pommes ou de crème pâtissière (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Toute la cuillerée du mélange composé du médicament et de l'aliment doit être avalée dès que possible après avoir saupoudré le contenu de la capsule; le médicament doit être éliminé s'il n'est pas consommé. Il ne faut pas mâcher le mélange médicament/aliment, et il faut se rincer la bouche après l'ingestion afin de s'assurer que tout le contenu a été avalé. La prise de capsules brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées, ou de leur contenu brisé, mâché, dissous ou écrasé, pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'HYDROmorphone.

Bien que des données établissent la bioéquivalence du BAR-HYDROmorphone CR après avoir saupoudré le contenu de la capsule sur des aliments mous choisis pendant 30 minutes

au maximum (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**), les doses saupoudrées doivent être ingérées dès que possible pour éviter des erreurs dues à la perte des caractéristiques permettant de reconnaître le médicament après avoir retiré les perles de l'enrobage de la capsule. Après avoir saupoudré le médicament, si vous n'êtes pas sûr de savoir quel échantillon d'aliment contient le mélange, jetez tous les échantillons d'aliment concernés.

Les capsules de **BAR-HYDROmorphone CR** de 18 mg, de 24 mg et de 30 mg ou une dose unique supérieure à 12 mg ne doivent servir qu'à des patients tolérants aux opioïdes (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une dose unique supérieure à 12 mg de **BAR-HYDROmorphone CR**, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 24 mg peuvent causer une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets de dépression respiratoire des opioïdes. On doit être prudent lorsqu'on prescrit ces teneurs de capsules (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On doit aviser les patients de ne donner du **BAR-HYDROmorphone CR** qu'au patient à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. **BAR-HYDROmorphone CR** doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

BAR-HYDROmorphone CR doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé qui connaissent bien le mode d'emploi des opioïdes puissants pour la prise en charge de la douleur chronique.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent du **BAR-HYDROmorphone CR**, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure d'**HYDROmorphone** pourrait se produire à des doses particulièrement élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose d'**HYDROmorphone** ou de passer à un autre opioïde.

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, **BAR-HYDROmorphone CR** est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, **BAR-HYDROmorphone CR** doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, comme **BAR-HYDROmorphone CR**, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la

toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

En cas d'abus par voie parentérale, 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.

Troubles cardiovasculaires

Hypotension : L'HYDROmorphone peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou l'administration concomitante d'agents comme les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou certains anesthésiques (voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Ces patients doivent être surveillés afin de déceler les signes d'hypotension après l'instauration du traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** ou l'ajustement de la dose. L'utilisation du **BAR-HYDROmorphone CR** chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle. L'HYDROmorphone peut aussi entraîner une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, l'administration répétée d'HYDROmorphone peut se solder par une tolérance et une dépendance physique; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes liée à une exposition chronique au médicament et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la dose**). Voici quelques-uns des symptômes pouvant être associés à un arrêt brusque de la prise d'un analgésique opioïde : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître avec l'administration chronique. Un syndrome d'abstinence peut être précipité par l'arrêt du traitement opioïde ou par l'administration d'antagonistes opioïdes. Les symptômes de sevrage suivants peuvent être observés lorsqu'il y a interruption de l'administration d'opioïdes : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement

nasal, éternuements, tremblements, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la sudation, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

BAR-HYDROmorphone CR est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur dictant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être exposés à un risque accru de dépendance à **BAR-HYDROmorphone CR**, à moins que celui-ci ne soit utilisé avec une prudence et une attention extrêmes.

Troubles endocriniens

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, surtout après plus d'un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des symptômes et des signes non spécifiques comprenant nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut en confirmer la présence le plus tôt possible par des épreuves diagnostiques. Si le diagnostic est confirmé, le patient doit recevoir une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre la reprise de l'activité surrénalienne et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de l'activité surrénalienne. Il est possible d'essayer d'autres opioïdes, car dans certains cas, il a été signalé qu'un opioïde différent a été utilisé sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Selon les données dont on dispose, aucun opioïde particulier n'est plus susceptible qu'un autre d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

Troubles gastro-intestinaux

Pathologies abdominales aiguës : L'HYDROmorphone (de même que les autres opioïdes morphinomimétiques) s'est montrée capable de diminuer la motilité intestinale.

L'HYDROmorphone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës et est également contre-indiquée chez les patients atteints d'iléus paralytique, d'appendicite ou de pancréatite. L'HYDROmorphone peut causer un spasme du sphincter d'Oddi. On doit surveiller les patients atteints d'une maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'un opioïde par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des

vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de **BAR-HYDROmorphone CR** est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Troubles neurologiques

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit administrer **BAR-HYDROmorphone CR** avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs, d'hypnotiques, d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques agissant sur le SNC et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, il faut penser à réduire considérablement la dose de l'un ou des deux produits et surveiller étroitement les patients. La consommation d'alcool est à proscrire pendant la prise de **BAR-HYDROmorphone CR**, car cela peut augmenter le risque de manifestation d'effets secondaires dangereux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des études observationnelles ont démontré qu'une utilisation concomitante d'un analgésique opioïde et d'une benzodiazépine augmente le risque de mortalité liée au traitement comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque comparable avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si le médecin décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les doses efficaces les plus faibles et l'administration concomitante sur une période minimale. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, le médecin doit prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en absence d'opioïde, puis l'augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient qui reçoit déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale d'opioïde prescrite doit être réduite puis augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique. Il faut suivre étroitement les patients pour déceler tout signe et tout symptôme de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut informer les patients et les professionnels de la santé des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque **BAR-HYDROmorphone CR** est utilisé en concomitance avec une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir le patient de ne pas conduire ni d'opérer de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante avec la benzodiazépine ou l'autre dépresseur du SNC aient été déterminés. Évaluer les patients pour établir le risque de troubles liés à l'usage de substances, y compris l'abus et le mésusage d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de mort associé à

l'usage additionnel de dépresseurs du SNC comme l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Le patient ne doit pas consommer d'alcool en même temps qu'il utilise **BAR-HYDROmorphone CR** en raison du risque accru d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Sédation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une douleur intense peut antagoniser les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir évidents.

Administration aux patients atteints de troubles convulsifs : L'**HYDROmorphone** contenue dans **BAR-HYDROmorphone CR** peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs, et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains tableaux cliniques. Par conséquent, **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique : **BAR-HYDROmorphone CR** peut entraîner un trouble rare, mais potentiellement mortel, résultant de l'administration concomitante d'un médicament sérotoninergique (p. ex., antidépresseurs, antimigraineux). L'administration du médicament sérotoninergique doit être interrompue si un tel effet (caractérisé par un ensemble de symptômes comme une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des modifications de l'état mental comme de la confusion, de l'irritabilité, une agitation extrême évoluant en délire et en coma) survient et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la MAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien : Les effets de dépression respiratoire de l'**HYDROmorphone**, accompagnés d'une rétention du dioxyde de carbone et de l'élévation secondaire de la pression du liquide céphalorachidien peuvent être significativement accrus dans les cas de traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne élevée déjà existante. Chez les patients qui présentent des blessures à la tête, les analgésiques opioïdes, y compris l'**HYDROmorphone**, peuvent produire des effets qui masquent l'évolution clinique ou les signes neurologiques d'une augmentation accrue de la pression intracrânienne. L'**HYDROmorphone** ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Considérations périopératoires

BAR-HYDROmorphone CR est contre-indiqué pour soulager des douleurs périopératoires, sauf si la fonction gastro-intestinale du patient est normale. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par **BAR-HYDROmorphone CR** pendant au moins 48 heures avant l'intervention et ne doivent pas le recevoir dans les 24 heures suivant celle-ci. Si le traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** doit être poursuivi après la période de rétablissement du patient suivant l'intervention, la posologie doit être ajustée en fonction du nouveau besoin de soulagement de la douleur. Le risque d'apparition de symptômes de sevrage chez les patients qui présentent une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par des dispensateurs de soins de santé ayant une formation et une expérience adaptées (par exemple, un anesthésiologiste) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Déficience psychomotrice

L'HYDROmorphone peut causer une déficience des capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. On doit également mettre les patients en garde contre les effets combinés de l'HYDROmorphone avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Troubles respiratoires

Dépression respiratoire : On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle, puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de **BAR-HYDROmorphone CR**, le risque est plus important à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** et à la suite d'augmentations de la dose.

Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement de la dose appropriés de **BAR-HYDROmorphone CR** sont essentiels (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une surestimation de la dose de **BAR-HYDROmorphone CR**, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut se solder par une surdose mortelle dès la première dose.

La dépression respiratoire survient plus fréquemment en cas de surdose, de même que chez les patients âgés ou fragilisés 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 bloquer les effets dépresseurs respiratoires de l'HYDROmorphone.

Administration aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire déjà existante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de **BAR-HYDROmorphone CR** pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients :

Une fiche de renseignements doit être fournie aux patients au moment de leur remettre les capsules de **BAR-HYDROmorphone CR**.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent **BAR-HYDROmorphone CR** :

1. Il doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles. **BAR-HYDROmorphone CR** doit être conservé sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants.
2. Il doit avertir les patients que **BAR-HYDROmorphone CR** contient de l'HYDROmorphone, un médicament analgésique opioïde.
3. Il doit avertir les patients que **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de **BAR-HYDROmorphone CR** sans avoir consulté un médecin.
4. Les capsules de **BAR-HYDROmorphone CR** ne doivent pas être brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées, en raison du risque de surdose mortelle associé à l'HYDROmorphone.
5. **BAR-HYDROmorphone CR** doit être avalé entier ou doit être ouvert, et son contenu saupoudré sur une cuillerée à table de purée de pommes chaude ou froide (de 4 à 40 °C) ou de crème pâtissière à température ambiante. Toute la cuillerée du mélange composé du médicament et de l'aliment doit être avalée dès que possible après que le contenu de la capsule a été saupoudré; le médicament doit être éliminé s'il n'est pas consommé. Il ne faut pas mâcher le mélange médicament-aliment et il faut se rincer la bouche après l'ingestion, afin de s'assurer que tout le contenu a été avalé.

6. Il doit conseiller aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables survenus au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
7. Les patients ne doivent pas combiner **BAR-HYDROmorphone CR** avec l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
8. Il doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec **BAR-HYDROmorphone CR**.
9. Il doit avertir les patients que, s'ils sont traités par **BAR-HYDROmorphone CR** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de **BAR-HYDROmorphone CR** plutôt que de l'interrompre soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
10. Il doit avertir les patients des réactions indésirables les plus courantes qui peuvent survenir avec la prise de **BAR-HYDROmorphone CR**, à savoir l'asthénie, la confusion, la constipation, les étourdissements, la sensation de tête légère, les nausées, la sédation, la somnolence, l'hyperhidrose et les vomissements. Il doit également les avertir que si les symptômes s'aggravent, ils doivent immédiatement consulter un médecin.
11. Il doit avertir les patients que **BAR-HYDROmorphone CR** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une déficience des capacités physiques et mentales nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'opération de machines). Il doit conseiller aux patients qui commencent à prendre **BAR-HYDROmorphone CR** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machines, à moins de tolérer les effets de **BAR-HYDROmorphone CR**.
12. Il doit avertir les patients que **BAR-HYDROmorphone CR** est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.
13. Il doit avertir les patients que **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
14. Il doit avertir les patients que les doses de **BAR-HYDROmorphone CR** de 12 mg ou plus ne doivent être administrées qu'aux patients qui tolèrent l'effet des opioïdes.
15. Il doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou planifient une grossesse de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre **BAR-HYDROmorphone CR**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **BAR-HYDROmorphone CR**.

Fonction sexuelle et reproduction

Une utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

Populations particulières

Groupes vulnérables :

De façon générale, les opioïdes doivent être administrés avec précaution, et la posologie initiale doit être réduite chez les patients âgés ou fragilisés 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.

Femmes enceintes :

BAR-HYDROmorphone CR est contre-indiqué chez les patientes enceintes. 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 n'a pas établi de manière concluante si l'HYDROmorphone peut nuire au fœtus lorsqu'on l'administre durant la grossesse ou s'il peut entraîner des effets sur la capacité de reproduction. Par conséquent, **BAR-HYDROmorphone CR** est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

Travail, accouchement et femmes qui allaitent :

BAR-HYDROmorphone CR est contre-indiqué chez les patientes en travail, pendant l'accouchement, pendant la grossesse ou chez les femmes qui allaitent. L'HYDROmorphone peut traverser la barrière placentaire et est aussi excrétée dans le lait maternel. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naxolone, médicament qui annule les effets des opioïdes, doit être gardée à portée de main si **BAR-HYDROmorphone CR** est utilisé dans cette population. L'administration d'opioïdes pendant le travail pourrait entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par conséquent, **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou durant le travail ni chez les femmes qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de **BAR-HYDROmorphone CR** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de **BAR-HYDROmorphone CR** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique, afin de tenir compte de la fréquence plus élevée d'une altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : Après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROmorphone à 4 mg (comprimés de Dilaudid® à 2 mg), l'exposition moyenne à l'HYDROmorphone (C_{\max} et ASC_{∞}) est quatre fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de la classification Child-Pugh) que chez les sujets dont la fonction hépatique est normale. En raison de l'augmentation de l'exposition à l'HYDROmorphone, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent commencer par une dose plus faible et faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'ajustement posologique. La pharmacocinétique de l'HYDROmorphone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudiée. On s'attend à une augmentation accrue de la C_{\max} et de l'ASC de l'HYDROmorphone chez ces patients. Pour cette raison, la dose initiale devrait être encore plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROmorphone à 4 mg (comprimés de Dilaudid à 2 mg), l'exposition à l'HYDROmorphone (C_{\max} et ASC_{0-48}) est deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($Clcr = 40$ à 60 mL/min) et trois fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Clcr < 30$ mL/min) que chez les sujets dont la fonction rénale est normale ($Clcr > 80$ mL/min). De plus, chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'HYDROmorphone a semblé être éliminée plus lentement, avec une demi-vie d'élimination terminale prolongée (40 heures) que chez les patients dont la fonction rénale est normale (15 heures). Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée doivent commencer par une dose plus faible. Les doses initiales chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave doivent être plus faibles encore. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés durant l'ajustement posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES**Aperçu des réactions indésirables associées au médicament**

Les effets indésirables de **BAR-HYDROmorphone CR** (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) sont comparables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une prolongation des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les principaux risques associés à l'HYDROmorphone incluent la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central, l'apnée et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

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

Sédation : La plupart des patients éprouvent 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. Une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes se développe chez la plupart des patients en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, les patients ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la posologie de l'opioïde 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 avec prudence après trois ou quatre 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 fragilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début du traitement par les analgésiques opioïdes, et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par analgésiques opioïdes. Si les nausées et les vomissements deviennent incommodants pendant le traitement prolongé par **BAR-HYDROmorphone CR** en cas de douleur chronique, on peut envisager de prescrire 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 opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris une diminution de l'appétit, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes peuvent répondre au traitement chronique par des agents stimulant la motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut se former. Il est essentiel de mettre en garde les patients à cet égard et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement opioïde prolongé. Des émoullients fécaux, des laxatifs stimulants et d'autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables suivants sont observés avec les analgésiques opioïdes et incluent les effets signalés lors des essais cliniques menés sur **BAR-HYDROmorphone CR**, ainsi que les effets indésirables signalés après la commercialisation et liés à l'HYDROmorphone. Ces effets sont classés par système organique et par fréquence selon les définitions suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données recueillies).

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité (y compris enflure oropharyngée)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : diminution de l'appétit

Troubles psychiatriques

Fréquents : anxiété, état de confusion, insomnie, humeur euphorique, dysphorie

Peu fréquents : agitation, dépression, hallucinations, cauchemars, altération de l'humeur

Fréquence inconnue : dépendance aux médicaments, nervosité, désorientation

Troubles du système nerveux

Très fréquents : étourdissements, somnolence

Fréquents : maux de tête

Peu fréquents : myoclonie, paresthésie, tremblements

Rares : sédation, léthargie

Fréquence inconnue : convulsions, dyskinésie, hyperalgésie, syncopes, augmentation de la pression intracrânienne, nystagmus

Troubles oculaires

Peu fréquents : troubles visuels

Fréquence inconnue : myosis, diplopie

Troubles cardiaques

Rares : bradycardie, palpitations, tachycardie

Troubles vasculaires

Peu fréquents : hypotension

Fréquence inconnue : bouffées congestives, hypertension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquents : dyspnée

Rares : dépression respiratoire

Fréquence inconnue : bronchospasme, laryngospasme

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents : constipation, nausée

Fréquents : douleur abdominale, sécheresse de la bouche, vomissements

Peu fréquents : diarrhée, dysgueusie

Fréquence inconnue : iléus paralytique

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquents : augmentation du taux d'enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : colique biliaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquents : prurit, hyperhidrose

Peu fréquents : éruption cutanée

Fréquence inconnue : urticaire

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Fréquence inconnue : rigidité musculaire

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquents : rétention urinaire, retard de la miction

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires

Peu fréquents : dysfonction érectile

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : asthénie

Peu fréquents : syndrome de sevrage, fatigue, malaise, œdème périphérique

Fréquence inconnue : tolérance au médicament, syndrome de sevrage néonatal, frissons, sensation d'état anormal

Pharmacovigilance

Les réactions indésirables suivantes ont été recensées après l'homologation de l'hydromorphone. Étant donné que ces réactions sont déclarées volontairement au sein d'une population indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés durant l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sérotoninergiques.

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Anaphylaxie : Une réaction anaphylactique a été signalée avec des ingrédients que renferme **BAR-HYDROMORPHONE CR**.

Déficit androgénique : Des cas de déficit androgénique se sont produits avec l'utilisation prolongée d'opioïdes. L'utilisation chronique d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est inconnu parce que les différentes sources de stress médicales, physiques et psychologiques et associées au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones sexuelles ont été mal maîtrisées dans les

études qui ont été menées jusqu'à maintenant. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent être soumis à des analyses de laboratoire.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont aussi été signalés chez des patients traités par l'hydromorphone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : BAR-HYDROmorphone CR (capsules à libération contrôlée de chlorhydrate d'HYDROmorphone) doit être administré avec prudence aux patients qui prennent simultanément d'autres dépresseurs du SNC ou d'autres médicaments pouvant provoquer une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, ou susceptibles d'entraîner un coma. Ces produits comprennent les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les antiémétiques à action centrale, l'hydrate de chloral, la clonidine et les substances apparentées, les anesthésiques généraux, certains médicaments pour le cœur (p. ex., les bêtabloquants), les neuroleptiques, les autres dérivés d'opioïdes (analgésiques et antitussifs), les phénothiazines et les sédatifs ou hypnotiques. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, il faut penser à réduire considérablement la dose de l'un ou des deux produits et surveiller étroitement les patients. Les patients doivent également être avertis que ces associations augmentent la dépression du système nerveux central et qu'il peut être dangereux de conduire des véhicules et d'utiliser des machines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficiences psychomotrices**). **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de manifestation d'effets secondaires dangereux.

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 de **BAR-HYDROmorphone CR** 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.

Interactions médicament-médicament

Administration concomitante avec des analgésiques agonistes-antagonistes opioïdes mixtes : Les analgésiques agonistes/antagonistes opioïdes 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 par analgésique opioïde 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.

Inhibiteurs de la MAO : Les inhibiteurs de la MAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **BAR-HYDROmorphone CR** est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Agents sérotoninergiques : L'administration concomitante de l'HYDROmorphone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, trouble potentiellement mortel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser 18 mg (90 mg d'équivalent morphine) de **BAR-HYDROmorphone CR** (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée). Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire **BAR-HYDROmorphone CR**, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de **BAR-HYDROmorphone CR** (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la dose**).

BAR-HYDROmorphone CR doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, n'ont pas été tolérées ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

BAR-HYDROmorphone CR doit être avalé entier ou doit être ouvert et son contenu saupoudré sur une cuillerée à table de purée de pommes chaude ou froide (de 4 à 40 °C) ou de crème pâtissière à température ambiante. Toute la cuillerée du mélange composé du médicament et de l'aliment doit être avalée dès que possible après que le contenu de la capsule a été saupoudré; le médicament doit être éliminé s'il n'est pas consommé. Il ne faut pas mâcher le mélange médicament-aliment, et il faut se rincer la bouche après l'ingestion afin de s'assurer que tout le contenu a été avalé. La prise de capsules brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose

potentiellement mortelle d'HYDROmorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bien que des données établissent la bioéquivalence de BAR-HYDROmorphone CR après que le contenu de la capsule a été saupoudré sur des aliments mous choisis pendant 30 minutes au maximum (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique), les doses saupoudrées doivent être ingérées dès que possible pour éviter des erreurs dues à la perte des caractéristiques permettant de reconnaître le médicament après avoir retiré les perles de l'enrobage de la capsule. Après avoir saupoudré le médicament, si vous n'êtes pas sûr de savoir combien de temps s'est écoulé ou quel échantillon d'aliment contient le mélange, jetez tous les échantillons d'aliment concernés.

Les capsules BAR-HYDROmorphone CR de 18 mg et plus, ou une dose unique supérieure à 12 mg ne doivent servir qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes, ayant besoin d'une dose totale quotidienne d'HYDROmorphone de 36 mg ou plus. Une dose unique supérieure à 12 mg ou une dose quotidienne totale supérieure à 24 mg peut entraîner des conséquences médicales graves, notamment une dépression respiratoire mortelle, chez les patients qui n'ont pas déjà été exposés à une dose similaire d'opioïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il n'est pas recommandé d'administrer **BAR-HYDROmorphone CR** par voie rectale.

Dose recommandée et ajustement posologique

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. Les capsules peuvent être avalées entières ou administrées en ouvrant les capsules avec précaution et en saupoudrant leur contenu sur une cuillerée à table de purée de pommes chaude ou froide (de 4 à 40 °C) ou de crème pâtissière à température ambiante. La purée de pommes (pH de 3,56) compte parmi les aliments mous les plus acides et la crème pâtissière (pH de 6,95) parmi les aliments les moins acides. Toute la cuillerée du mélange doit être avalée dès que possible après que le contenu de la capsule a été saupoudré; le médicament doit être éliminé s'il n'est pas consommé. Il ne faut pas mâcher le mélange médicament-aliment, et il faut se rincer la bouche après l'ingestion afin de s'assurer que tout le contenu a été avalé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par BAR-HYDROmorphone CR : Les patients n'ayant jamais pris d'opioïdes ou recevant de faibles doses intermittentes d'un analgésique opioïde faible peuvent commencer un traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** à 3 mg toutes les 12 heures.

Patients recevant actuellement des opioïdes : On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'HYDROmorphone à **BAR-HYDROmorphone CR** à la même dose quotidienne totale d'HYDROmorphone, divisée en deux doses égales de **BAR-HYDROmorphone CR** administrées à 12 heures d'intervalle.

Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, on doit calculer la « dose équivalente en HYDROmorphone orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la dose quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut utiliser le **tableau 1** pour calculer la dose quotidienne approximative d'HYDROmorphone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette dose quotidienne totale d'HYDROmorphone orale doit alors être divisée en deux doses égales de **BAR-HYDROmorphone CR** administrées à 12 heures d'intervalle. Des réductions de dose additionnelles doivent être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

Insuffisance hépatique : La dose initiale prescrite aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doit correspondre au quart de la dose de **BAR-HYDROmorphone CR** qui serait prescrite aux patients dont la fonction hépatique est normale. On doit surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée afin de déceler des signes de dépression respiratoire et du système nerveux central durant l'instauration du traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** et durant l'ajustement posologique. L'administration d'autres analgésiques est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : La dose initiale prescrite aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée doit correspondre à la moitié de la dose de **BAR-HYDROmorphone CR** qui serait prescrite aux patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la dose initiale doit correspondre au quart de la dose. On doit surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance rénale afin de déceler des signes de dépression respiratoire et du système nerveux central durant l'instauration du traitement par **BAR-HYDROmorphone CR** et durant l'ajustement posologique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par des analgésiques opioïdes. **Un ajustement optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser l'administration régulière de la plus petite dose possible d'HYDROmorphone à libération contrôlée (BAR-HYDROmorphone CR), ce qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Chez les patients recevant **BAR-HYDROmorphone CR** à long terme, la dose sera ajustée à intervalles de 48 heures pour assurer un soulagement satisfaisant de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. **BAR-HYDROmorphone CR** est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures.

L'apparition répétée de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la dose plutôt que la fréquence des doses d'HYDROmorphone à libération contrôlée (BAR-HYDROmorphone CR).

Ajustement ou baisse de la dose : L'administration chronique d'opioïdes, y compris **BAR-HYDROmorphone CR**, a tendance à créer une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après une interruption brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon régulière de réduire la dose de l'opioïde. 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 le patient suit le traitement sur une longue période, le sevrage doit être graduel s'il n'est plus nécessaire au soulagement de la douleur. Quand le patient est traité adéquatement par un analgésique opioïde et que le sevrage du médicament est graduel, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction de la dose doit être adaptée au patient et menée sous supervision médicale.

Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde ou l'arrêt de traitement par un opioïde réduisent sa tolérance à ce médicament. Si le traitement doit être repris, le patient doit l'entreprendre à la dose la plus faible puis l'augmenter graduellement pour éviter une surdose.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie postzostérienne, 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 opioïde 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.

Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours

Certains patients qui prennent **BAR-HYDROmorphone CR** selon un horaire fixe peuvent nécessiter des analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre les douleurs. Le choix des médicaments de secours doit tenir compte de la situation de chaque patient. **BAR-HYDROmorphone CR** est une préparation à libération contrôlée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante normale à l'heure prévue.

Rotation des opioïdes : Les taux de conversion des opioïdes sont sujets à des variations cinétiques gouvernées par des facteurs génétiques et autres. Quand un opioïde est remplacé par un autre, il faut envisager de **réduire la dose calculée de 25 à 50 %** pour réduire au minimum le risque de surdose. Ensuite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien adéquate.

Tableau 1 : Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir en équivalent morphine orale	Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg
Codéine	0,15	6,67	600 mg
Hydromorphone	5	0,2	18 mg
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose en équivalent morphine n'est pas établie de façon fiable		

*** La dose maximum recommandée de tramadol est de 300 mg à 400 mg selon la préparation.

a. D'après les Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Université McMaster; 2017.

Élimination

BAR-HYDROmorphone CR doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

Les capsules **BAR-HYDROmorphone CR** non utilisées ou périmées doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. **BAR-HYDROmorphone CR** ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

BAR-HYDROmorphone CR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

Symptômes

Un surdosage grave avec **BAR-HYDROmorphone CR** (chlorhydrate d'HYDROmorphone) se caractérise par la dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et [ou] du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), les étourdissements, la confusion, la somnolence extrême s'aggravant jusqu'à la stupeur ou le coma, la pneumonie d'inhalation, la flaccidité des muscles squelettiques, la froideur et la moiteur de la peau, le myosis et parfois la bradycardie et l'hypotension. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement

Dans le traitement du surdosage, on veillera tout d'abord à établir 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 opioïde 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 opioïde chez ces patients. Si un antagoniste est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez ces personnes, on l'administrera avec une prudence extrême en commençant par une faible dose, soit de 10 à 20 % de la dose initiale recommandée, que l'on augmentera progressivement.

La dépression respiratoire qui peut résulter du surdosage ou d'une sensibilité inhabituelle à l'HYDROmorphone chez un patient qui n'a pas acquis de tolérance aux opioïdes peut être traitée par la naloxone, un antagoniste opioïde. 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 cardiovasculaire cliniquement significative. La naloxone 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, particulièrement celui des préparations à libération contrôlée, 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.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une préparation à libération contrôlée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'HYDROMORPHONE, un agoniste semi-synthétique des récepteurs μ -opioïdes, est une cétone hydrogénée de morphine et présente les propriétés pharmacologiques typiques des analgésiques opioïdes. L'HYDROMORPHONE et les opioïdes 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'humeur euphorique 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 céphalorachidien, une augmentation de la pression biliaire, une constriction en trou d'épingle des pupilles, une augmentation de l'activité parasympathique et une hyperglycémie passagère.

Pharmacodynamie

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 même les douleurs 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.

Système cardiovasculaire : 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.

Système nerveux central : 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 menée 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.

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

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes cliniques et des symptômes dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

Système hépatobiliaire : Les opioïdes peuvent entraîner un spasme biliaire.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses : 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.

Système immunitaire : Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Rapport entre la concentration et l'efficacité

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.

Rapport entre la concentration et les réactions indésirables

On accepte de façon générale que chez les patients souffrant de douleur chronique, les analgésiques opioïdes doivent être administrés à la dose requise pour soulager de façon satisfaisante la douleur sans entraîner d'effets secondaires intraitables. Dans trois études canadiennes sur l'HYDROmorphone administrée en perfusion sous-cutanée continue, la dose 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 3 360 mg, de 4 024 mg et de 4 320 mg.

Dans une étude avec permutation portant sur 45 patients cancéreux, l'efficacité et l'innocuité de **BAR-HYDROmorphone CR** (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) administré toutes les 12 heures ont été comparées avec celles de comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate (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 que **BAR-HYDROmorphone CR** 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 opioïdes.

Pharmacocinétique

BAR-HYDROmorphone CR (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 de **BAR-HYDROmorphone CR** et que les concentrations maximales et minimales sont équivalentes à celles obtenues par l'administration des comprimés à libération immédiate toutes les 4 heures.

Absorption : Le taux et le degré d'absorption de l'HYDROmorphone administrée par **BAR-HYDROmorphone CR** ont été étudiés après avoir saupoudré celui-ci sur une cuillerée à table (15 mL) d'aliments mous dans les conditions suivantes : purée de pommes chaude (40 ± 2 °C, pH 3,56), purée de pommes froide (4 ± 1 °C, pH 3,62) et crème pâtissière à température ambiante (23 ± 2 °C, pH 6,95). Les trois études ont permis de confirmer la bioéquivalence entre l'administration de l'HYDROmorphone sous forme de capsule et l'administration de l'HYDROmorphone sous forme de contenu de la capsule saupoudré sur ces aliments chez des sujets en bonne santé et à jeun. Dans les conditions à l'étude, la biodisponibilité de l'HYDROmorphone n'a pas été perturbée par le pH des aliments mous ou par les températures, en comptant un temps de contact de 30 minutes.

Effets de la nourriture : Le degré d'absorption de l'HYDROmorphone administrée par **BAR-HYDROmorphone CR** 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 de **BAR-HYDROmorphone CR** 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.

Distribution : 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.

Métabolisme : 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.

Élimination : 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 celle du médicament mère. L'activité pharmacologique de ce métabolite et des autres métabolites de l'HYDROmorphone chez l'homme est inconnue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Stabilité et recommandations de conservation : Conserver le médicament à température ambiante (entre 15 et 25 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les capsules de **BAR-HYDROmorphone CR** contiennent des perles de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée et sont disponibles en concentrations de 3 mg (vert), 4,5 mg (bleu-violet), 6 mg (rose), 9 mg (bleu clair), 12 mg (orange), 18 mg (jaune), 24 mg (gris) et 30 mg (rouge). Chaque capsule porte les impressions HYDROMORPH CONTIN, les lettres PF et la concentration.

Composition

Ingrédient actif :

chlorhydrate d'HYDROmorphone

Ingrédients non médicinaux (toutes les concentrations) :

dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et cellulose microcristalline

Enrobage des capsules : gélatine et dioxyde de titane. Les autres ingrédients de l'enrobage des capsules pour les différentes concentrations sont les suivants :

3 mg : D&C jaune n° 10, AD&C vert n° 3

4,5 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3

6 mg : D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40

9 mg : AD&C bleu n° 1

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

18 mg : oxyde de fer jaune

24 mg : oxyde de fer noir

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

Conditionnement

BAR-HYDROmorphone CR se présente en flacons de plastique opaque de 60 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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.

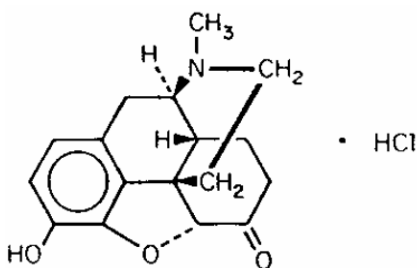
Nom commun : chlorhydrate d'HYDROMorphone

Nom chimique : chlorhydrate de 4,5-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinane-6-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ / 321,8

Formule de structure :

Figure 1. Formule de structure – Chlorhydrate d'HYDROMorphone



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'HYDROMorphone est une cétone hydrogénée de la morphine.

Aspect : Poudre cristalline fine, blanche à pratiquement blanche.

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

L'HYDROMorphone et les agonistes des récepteurs μ -opioïdes 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; DL₅₀, 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 prolongé 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 à 7,5:1.

Pharmacocinétique

Dans trois études distinctes, 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 triexponentielle, 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 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 de **BAR-HYDROmorphone CR** ont été comparées avec celles des comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate (Dilaudid). Après l'administration de doses de 4 mg des deux préparations, le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été de 4,0 heures avec **BAR-HYDROmorphone CR** et de 1,0 heure avec Dilaudid. La concentration plasmatique maximale a été réduite alors que le niveau d'absorption de l'HYDROmorphone avec **BAR-HYDROmorphone CR** était équivalent à celui observé avec Dilaudid. La même étude a indiqué que l'administration de **BAR-HYDROmorphone CR** en association avec un repas à teneur élevée en protéines et en matières grasses n'a pas entraîné d'augmentation significative du degré d'absorption de l'HYDROmorphone, par comparaison avec son administration à jeun.

Lors de trois études pharmacocinétiques distinctes, la vitesse et le taux d'absorption de l'HYDROmorphone présente dans **BAR-HYDROmorphone CR** ont été évalués lorsque le médicament était saupoudré sur une cuillerée à table (15 mL) d'aliments mous dans les

conditions suivantes : purée de pommes chaude (40 ± 2 °C, pH 3,56), purée de pommes froide (4 ± 1 °C, pH 3,62) et crème pâtissière à température ambiante (23 ± 2 °C, pH 6,95). Les trois études ont permis de confirmer la bioéquivalence entre l'administration de l'HYDROmorphone sous forme de capsule et l'administration de l'HYDROmorphone sous forme de contenu de la capsule saupoudré sur ces aliments chez des sujets en bonne santé et à jeun. Dans les conditions à l'étude, la biodisponibilité de l'HYDROmorphone n'a pas été perturbée par le pH des aliments mous ou par les températures, en comptant un temps de contact de 30 minutes.

Dans une étude pharmacocinétique avec administration de doses multiples à des patients présentant des douleurs cancéreuses, l'administration de **BAR-HYDROmorphone CR** toutes les 12 heures a démontré la bioéquivalence aux comprimés à libération immédiate (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 l'atteinte de la concentration plasmatique maximale variant de 1,5 à 4,8 heures (tableau 2).

Tableau 1 : Étude pharmacocinétique avec administration de doses multiples comparant Dilaudid à BAR-HYDROmorphone CR

Paramètre pharmacocinétique (n = 18)	HYDROmorphone à libération immédiate (Dilaudid)	BAR-HYDROmorphone CR	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 de **BAR-HYDROmorphone CR** 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 opioïdes

comme la codéine et l'oxycodone, bien que la codéine ait été négative dans les études de l'action carcinogène chez les rongeurs.

Cancérogénicité

Les effets carcinogènes de l'HYDROmorphine sont inconnus.

Toxicité reproductive

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 chez l'humain : Aucune étude bien contrôlée n'a été menée sur l'HYDROmorphine chez la femme enceinte.

On rapporte dans la littérature médicale des données probantes montrant un effet tératogène 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 opioïdes, 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 al.* 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. 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 et 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, éditeurs. *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. Mahler DL, Forrest WH Jr. Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain. *Anesthesiology* 1975;42(5):602-7.
19. 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.
20. 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.
21. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5 (Suppl 1):S46-S62.
22. 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.
23. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339(8800):1026-31.
24. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3^e éd. Glenview (IL): American Pain Society; 1992.
25. 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.

26. 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.
27. 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 N° 138)*. Washington DC : Government Printing Office (É.-U.); 1938:1-143.
28. Steinberg SK, Kornijenko M. The role of hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Can Pharm J* 1988;121(3):182-6.
29. 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.
30. Wallenstein SL, Houde RW, Portenoy R, Lapin J, Rogers A, Foley KM. Clinical analgesic assay of repeated and single doses of heroin and hydromorphone. *Pain* 1990;41(1):5-13.
31. Weissman DE, Burchman SL, Dinndorf PA, Dahl JL. *Handbook of cancer pain management*. 2^e éd. Madison: Wisconsin Pain Initiative, 1990.
32. Monographie d'HYDROMORPH CONTIN[®] (chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération contrôlée) 3, 4.5, 6, 9, 10, 12, 18, 20, 24 et 30 mg. Purdue Pharma. Numéro de contrôle : 209995. Date de révision : 13 février 2018.

**VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

**^NBAR-HYDROmorphone CR
(capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée)**

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre **BAR-HYDROmorphone CR** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance de ce médicament. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **BAR-HYDROmorphone CR**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez BAR-HYDROmorphone CR comme il vous a été prescrit, vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un tel risque, il est conseillé de communiquer avec le prescripteur du médicament (par exemple, votre médecin).**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez BAR-HYDROmorphone CR, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant la vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.**
- **Ne donnez jamais BAR-HYDROmorphone CR à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de BAR-HYDROmorphone CR, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**
- **Si vous avez pris BAR-HYDROmorphone CR durant votre grossesse, que ce soit durant une courte ou une longue période, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait présenter des symptômes de sevrage mettant la vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **s'il ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **s'il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **s'il présente des tremblements (agitation);**
 - **s'il fait des selles abondantes, éternue beaucoup, bâille beaucoup, vomit beaucoup, ou s'il a de la fièvre;**

obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.
- **La prise de BAR-HYDROmorphone CR en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence importante, une perte de vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.**

Raisons d'utiliser BAR-HYDROmorphone CR :

BAR-HYDROmorphone CR est utilisé pour la prise en charge de la douleur à long terme, lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour dicter l'emploi quotidien 24 heures sur 24 d'un médicament antidouleur;
- le médecin juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

BAR-HYDROmorphone CR NE doit PAS être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).

Comment BAR-HYDROmorphone CR agit-il?

BAR-HYDROmorphone CR est une capsule à libération contrôlée pour administration orale qui libère lentement de l'HYDROmorphone sur une période de 12 heures.

BAR-HYDROmorphone CR contient de l'HYDROmorphone, un médicament analgésique appartenant à la classe des opioïdes, qui comprennent la codéine, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone. L'HYDROmorphone soulage la douleur en agissant sur certaines cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de BAR-HYDROmorphone CR?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'HYDROmorphone

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose et sébacate de dibutyle.

En outre, l'enrobage des capsules contient les ingrédients suivants :

Toutes les capsules : gélatine, dioxyde de titane

3 mg : D&C jaune n° 10, FD&C vert n° 3

4,5 mg : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3

6 mg : D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40

9 mg : FD&C bleu n° 1

12 mg : D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40

18 mg : oxyde de fer jaune

24 mg : oxyde de fer noir

30 mg : FD&C rouge n° 3, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune

BAR-HYDROmorphone CR est offert dans les formes posologiques suivantes :

Capsules à libération contrôlée : 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg, 18 mg, 24 mg et 30 mg

Ne prenez pas BAR-HYDROmorphone CR si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à l'HYDROmorphone, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de **BAR-HYDROmorphone CR**;
- vous souffrez d'une douleur légère ou de courte durée qui peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- votre intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous avez de fortes douleurs abdominales;
- vous êtes atteint d'une maladie de la vésicule biliaire ou du canal cholédoque, ou de troubles du pancréas;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous êtes sujet à des crises épileptiques;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex. le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes sur le point de subir une chirurgie planifiée ou avez récemment subi une chirurgie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BAR-HYDROmorphone CR afin de prévenir tout effet secondaire et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- si vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- si vous souffrez ou avez souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- si vous souffrez de migraines.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important de discuter avec votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas **BAR-HYDROmorphone CR** si vous êtes enceinte, si vous allaitez, pendant le travail ou pendant l'accouchement. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel ou pendant qu'il se trouve dans l'utérus. **BAR-HYDROmorphone CR** peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre bébé nourri au sein.

Conduite de véhicules et opération de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de **BAR-HYDROmorphone CR** sur vous. **BAR-HYDROmorphone CR** peut avoir l'un ou l'autre des effets suivants :

- somnolence,
- étourdissements,
- sensation de tête légère peuvent survenir.

Ces effets surviennent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble de la glande surrénale : Il est possible qu'un trouble de la glande surrénale, appelé insuffisance surrénalienne, survienne. Dans un tel cas, la glande surrénale ne produit pas certaines hormones en quantité suffisante. Vous pourriez présenter des symptômes comme les suivants :

- nausées, vomissements;
- sensation de fatigue, faiblesse ou étourdissement;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible de présenter des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par **BAR-HYDROmorphone CR**.

Syndrome sérotoninergique : **BAR-HYDROmorphone CR** peut entraîner un syndrome sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition du syndrome sérotoninergique est possible si vous prenez **BAR-HYDROmorphone CR** en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants, entre autres :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements musculaires, secousses musculaires, contractions ou raideurs musculaires, hyperréflexivité (accentuation exagérée des réflexes), perte de la coordination;
- fréquence cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;

- confusion, agitation, hallucinations, changements de l'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation d'opioïdes sur une longue période peut faire baisser le taux des hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile et l'infertilité.

Veillez informer votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec BAR-HYDROmorphone CR :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **BAR-HYDROmorphone CR**, car cela peut entraîner une somnolence, une dépression respiratoire, une respiration inhabituellement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par **BAR-HYDROmorphone CR**;
- d'autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas **BAR-HYDROmorphone CR** si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des inhibiteurs de la MAO dans les 14 jours précédant la prise de votre traitement par **BAR-HYDROmorphone CR**;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- la warfarine et d'autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour prévenir ou traiter les caillots sanguins);
- certains médicaments pour le cœur (les bêtabloquants)
- le millepertuis.

Comment prendre BAR-HYDROmorphone CR :

Prenez **BAR-HYDROmorphone CR**

- exactement comme on vous l'a prescrit
- toutes les 12 heures

Les capsules de **BAR-HYDROmorphone CR** peuvent être avalées entières ou leur contenu peut être saupoudré sur de la purée de pommes ou de la crème pâtissière.

Avalées :

- avalez la capsule entière;
- prenez la capsule avec un grand verre d'eau;
- **évit**ez de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser la capsule – cela peut être dangereux et mettre votre vie en danger.

Saupoudrées :

- prenez une cuillerée à table de purée de pommes chaude ou froide (de 4 à 40 °C) ou de crème pâtissière à température ambiante;
- ouvrez la capsule;
- saupoudrez son contenu sur la cuillerée;
- assurez-vous que la capsule est entièrement vide;
- ingérez la cuillerée entière dès que possible;
- **ne** mâchez **pas** le contenu (perles);
- rincez votre bouche et avalez l'eau;
- **ne** conservez **pas** le mélange pour une autre dose.

Si vous ne vous souvenez pas à quel moment vous avez saupoudré le médicament sur la purée de pommes ou la crème pâtissière, ou sur quel aliment le médicament a été saupoudré, jetez le mélange d'aliment et de médicament.

Ne prenez pas de dose unique supérieure à 12 mg de BAR-HYDROmorphone CR toutes les 12 heures à moins que vous ayez acquis une « tolérance aux opioïdes ». Votre médecin vous indiquera lorsque vous avez acquis une « tolérance » à une certaine dose de BAR-HYDROmorphone CR.

Il n'est pas recommandé d'administrer **BAR-HYDROmorphone CR** par voie rectale.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

La posologie est personnalisée. Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre médecin à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. Des doses plus élevées peuvent entraîner plus d'effets indésirables et un risque accru de surdose.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de **BAR-HYDROmorphone CR**. Assurez-vous d'utiliser **BAR-HYDROmorphone CR** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez **BAR-HYDROmorphone CR**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Interruption de la prise du médicament :

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de **BAR-HYDROmorphone CR** si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser graduellement la prise de **BAR-HYDROmorphone CR**. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes incommodants, comme :

- des courbatures;
- de la diarrhée;
- de la chair de poule;
- une perte d'appétit;
- des nausées;
- une sensation de nervosité ou d'agitation;
- un écoulement nasal;
- des éternuements;
- des tremblements ou des frissons;
- des crampes d'estomac;
- une fréquence cardiaque rapide (tachycardie);
- des troubles du sommeil;
- une augmentation inhabituelle de la transpiration;
- des palpitations cardiaques;
- une fièvre inexplicquée;
- une faiblesse;
- des bâillements.

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps perd l'habitude de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous reprenez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de **BAR-HYDROmorphone CR**.

Renouvellement des ordonnances de BAR-HYDROmorphone CR :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres capsules de **BAR-HYDROmorphone CR**. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre provision actuelle soit épuisée.

N'obtenez d'ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir d'ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de **BAR-HYDROmorphone CR**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdose pourraient comprendre :

- une respiration inhabituellement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une somnolence extrême.

Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Vous devez toujours essayer de reprendre l'horaire habituel (p. ex., 8 h et 20 h). Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires possibles de **BAR-HYDROmorphone CR**?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de **BAR-HYDROmorphone CR**. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- confusion;
- constipation;
- étourdissements;
- somnolence;
- sensation de tête légère;
- nausées, vomissements ou manque d'appétit;
- manque de force musculaire;
- envie de dormir;
- transpiration;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité;
- démangeaisons;
- sécheresse de la bouche;
- insomnie;
- douleur abdominale;
- maux de tête;
- anxiété;
- troubles de la vision;
- faiblesse, mauvaise coordination des mouvements musculaires.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par **BAR-HYDROmorphone CR**.

Si les nausées et les vomissements deviennent inconfortables pendant un traitement prolongé par **BAR-HYDROmorphone CR**, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, flaccidité des muscles (muscles mous)/faible tonicité, peau froide et moite			√
	Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			√
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation intense, nausées			√
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, froid et moite de la peau, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration		√	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques		√	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	√		
	Syndrome sérotoninergique : agitation, perte de la maîtrise musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée			√

Si vous présentez des symptômes ou des effets secondaires incommodes qui ne figurent pas dans cette liste ou qui s'aggravent assez pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de BAR-HYDROmorphone CR dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Gardez dans un endroit sec.
- **Conservez BAR-HYDROmorphone CR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de BAR-HYDROmorphone CR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

Ne jetez jamais BAR-HYDROmorphone CR dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de BAR-HYDROmorphone CR :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de [Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 22 août 2018