

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE  
MÉDICAMENT

**<sup>N</sup>APO-HYDROmorphone CR**

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

Analgésique opioïde

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de révision :  
9 avril 2021

Numéro de contrôle : 246549

\* HYDROmorphone est le nom de l'ingrédient chimique actif (hydromorphone), il ne s'agit pas d'un nom commercial ou de marque.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes, juillet 2020

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires, Apnée du sommeil, juillet 2020

### TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Administration .....	10
4.4 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b>	
<b>11</b>	
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>14</b>
7.1 Populations particulières .....	22
7.1.1 Femmes enceintes .....	22
7.1.2 Allaitement .....	22
7.1.4 Geriatrics (> 65 years of age) .....	23
7.1.5 Insuffisance hépatique .....	23
7.1.6 Renal Impairment .....	23
<b>8 ADVERSE REACTIONS .....</b>	<b>24</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	24
8.2 Effets indésirables .....	25
8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	26
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>27</b>
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves » .....	27
9.2 Aperçu .....	27
9.3 Interactions médicament-médicament .....	28
9.4 Interactions médicament-aliment .....	28
9.5 Interactions médicament-herbe médicinale .....	28
9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	29
9.7 Interactions médicament-style de vie .....	29
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
10.1 Mode d'action .....	29
10.2 Pharmacodynamique .....	29

10.3	Pharmacocinétique .....	31
11	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>33</b>
12	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>33</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>34</b>
13	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>34</b>
14	<b>CLINICAL TRIALS ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>35</b>
14.1	Comparative Bioavailabilty Studies Études de biodisponibilité comparative .....	35
15	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
16	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>39</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>40</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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

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

APO-HYDROmorphone CR ne doit pas être indiquée comme analgésique à prendre au besoin (prn).

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation d'APO-HYDROmorphone CR n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

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

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients hypersensibles aux autres analgésiques opioïdes;
- 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 aiguë ou une pancréatite aiguë);

- chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres antidouleurs;
- 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 sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir Encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### **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, APO-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) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

##### *Toxicomanie, abus et mésusage*

APO-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 APO-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). APO-

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 d'APO-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 APO-HYDROmorphone CR ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut demander aux patients d'avaler la capsule entière d'APO-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, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules d'APO-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 d'APO-HYDROmorphone CR ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle d'HYDROmorphone (voir CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT, pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate).

*Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes*

L'emploi prolongé d'APO-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 d'APO-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 dépresseurs du SNC*

L'utilisation concomitante d'un opioïde avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs 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 d'APO-HYDROmorphone CR et d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur 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.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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) d'APO-HYDROmorphone CR par jour. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire 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 d'APO-HYDROmorphone CR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la dose).

APO-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.

APO-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'APO-HYDROmorphone CR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bien que des données établissent la bioéquivalence d'APO-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 APO-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 APO-HYDROmorphone CR par voie rectale.

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir INDICATIONS).

**Adultes (≥ 18 ans) :** Les besoins varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

### **Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par APO-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 APO-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 APO-HYDROmorphone CR à la même dose quotidienne totale d'HYDROmorphone, divisée en deux doses égales d'APO-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 d'APO-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.

**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<sup>a</sup>**

<b>Opioïde</b>	<b>Pour convertir en équivalent morphine orale</b>	<b>Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par</b>	<b>Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour</b>
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.

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

La dose initiale prescrite aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doit correspondre au quart de la dose d'APO-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 APO-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).

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

La dose initiale prescrite aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée doit correspondre à la moitié de la dose d'APO-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 APO-HYDROmorphone CR et durant l'ajustement posologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale).

### **Personnes âgées**

Une dépression respiratoire est survenue à la suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients âgés qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou qui recevaient ce traitement conjointement avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Il convient de commencer l'administration d'APO-HYDROmorphone CR par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter lentement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **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 (APO-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 APO-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. APO-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 (APO-HYDROmorphone CR).**

### **Ajustement ou baisse de la dose**

L'administration chronique d'opioïdes, y compris APO-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 inexpliquée, 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 APO-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. HYDROMORPH CONTIN est une préparation à libération contrôlée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

### **4.3 Administration**

Les capsules APO-HYDROMorphone CR 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).

### **4.4 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

## Symptômes

Un surdosage grave avec APO-HYDROMORPHONE CR 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, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (dosage, teneur) / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération contrôlée / 3, 4,5, 6, 9, 12, 18, 24 et 30 mg	<p>lactose anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, stéarate de magnésium et povidone.</p> <p>Enrobage des capsules : gélatine, talc et dioxyde de titane. Les autres ingrédients de l'enrobage des capsules pour les différentes concentrations sont les suivants :</p> <p>3 mg : Jaune D&amp;C no 10, vert FD&amp;C no 3</p> <p>4,5 mg : Bleu FD&amp;C no 1, rouge FD&amp;C no 3</p>
		<p>6 mg : Rouge D&amp;C no 28, bleu FD&amp;C no 1, rouge FD&amp;C no 40</p> <p>9 mg : Bleu FD&amp;C no 1</p> <p>12 mg : Rouge D&amp;C no 28, jaune D&amp;C no 10, bleu FD&amp;C no 1, Rouge FD&amp;C no 40</p> <p>18 mg : oxyde de fer jaune</p> <p>24 mg : oxyde de fer noir</p> <p>30 mg : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune</p> <p>Encre d'impression : ammoniacque hydroxyde d'ammonium, tétraoxyde de trifer, 1,2-propylèneglycol et gomme-laque.</p>

### **Formes posologiques**

3 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque vert clair et d'une coiffe opaque vert clair. Portant l'inscription « APO HM3 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

4,5 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque bleu-violet et d'une coiffe opaque bleu-violet. Portant l'inscription « APO HM4.5 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à

libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

6 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque rose et d'une coiffe opaque rose. Portant l'inscription « APO HM6 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

9 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque bleu clair et d'une coiffe opaque bleu clair. Portant l'inscription « APO HM9 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

12 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque orange moyen et d'une coiffe opaque orange moyen. Portant l'inscription « APO HM12 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

18 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque jaune CEE et d'une coiffe opaque jaune CEE. Portant l'inscription « APO HM18 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

24 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps gris foncé et d'une coiffe opaque gris foncé. Portant l'inscription « APO HM24 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

30 mg : Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque orange foncé et d'une coiffe opaque orange foncé. Portant l'inscription « APO HM30 » à l'encre noire. Contient de petits comprimés enrobés à libération contrôlée, blanc ou blanc cassé, ronds et biconvexes (chacun mesurant environ 2,4 mm).

### **Composition**

#### **Ingrédient actif :**

Chlorhydrate d'hydromorphone

#### **Ingrédients non médicinaux (toutes les concentrations) :**

lactose anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, stéarate de magnésium et povidone.

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

3 mg: Jaune D&C n° 10, vert FD&C n° 3

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

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

9 mg: Bleu FD&C n° 1

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

18 mg : oxyde de fer jaune

24 mg : oxyde de fer noir

30 mg : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune

**Encre d'impression :** ammoniacque hydroxyde d'ammonium, tétraoxyde de trifer, propylène glycol et gomme-laque.

## Conditionnement

APO-HYDROmorphone CR se présente en flacons de plastique opaque de 60 et de 100 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Généralités

**APO-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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Toute la cuillerée du mélange composé d'HYDROmorphone 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 des capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée 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 petits comprimés de l'enrobage de la capsule. Après avoir saupoudré le médicament, si vous n'êtes pas sûr du temps écoulé ou de l'échantillon d'aliment qui contient le mélange, jetez tous les échantillons d'aliment concernés.**

**Les capsules d'APO-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 d'APO-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 faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces teneurs de capsules (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

On doit aviser les patients de ne donner APO-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. Les capsules d'APO-HYDROmorphone CR doivent être entreposées dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

APO-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.

En présence de maladies, telles que les cancers malins, dans lesquelles le soulagement de la douleur est le principal objectif, l'administration de très fortes doses d'opioïdes est associée à des crises épileptiques et à une myoclonie.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent APO-HYDROmorphone CR, car cela peut augmenter le risque de manifestation d'effets indésirables graves, y compris la mort (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, APO-HYDROmorphone CR est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, APO-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.

Les opioïdes, comme APO-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/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou certains anesthésiques (voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Ces patients doivent être surveillés afin de déceler les signes d'hypotension après l'instauration du traitement par APO-HYDROmorphone CR ou l'ajustement de la dose.

L'utilisation d'APO-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, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée d'HYDROmorphone; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique. APO-HYDROmorphone CR doit donc être prescrit et

manipulé avec la prudence voulue compte tenu de son potentiel d'abus.

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 la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde. 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 (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la dose).

### ***Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme***

APO-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 exigeant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être exposés à un risque accru de dépendance à APO-HYDROmorphone CR, une prudence et une attention extrêmes s'imposent pour réduire le risque.

### **Conduite de véhicules et opération de machines**

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 endocriniens et métabolisme**

#### ***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**

L'HYDROmorphone (ainsi que les autres opioïdes morphinomimétiques) s'est montré 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 de maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements et Constipation).

### **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, de la date 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 d'APO-HYDROMORPHONE CR est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Troubles neurologiques**

#### ***Interactions avec les déprimeurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)***

On doit administrer APO-HYDROMORPHONE CR avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hyposédatifs, d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques agissant sur le SNC et d'autres déprimeurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend APO-HYDROMORPHONE CR, car cela peut augmenter le risque de présenter des 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 déprimeurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si le médecin décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre déprimeur 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 déprimeur 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 déprimeur 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 lorsqu'APO-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 APO-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 APO-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, APO-HYDROmorphone CR ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### *Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique :*

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée *syndrome sérotoninergique*, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec l'HYDROmorphone, y compris APO-HYDROmorphone CR, notamment lorsqu'elle était administrée en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (par exemple, anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- clonus spontané,
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse,
- tremblements et hyperréflexie,
- hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

Si un traitement concomitant par APO-HYDROmorphone CR avec un agent sérotoninergique est cliniquement requis, on recommande une observation étroite du patient, surtout lors de la mise en route du traitement et des augmentations de dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

#### **Traumatisme crânien**

Les effets de dépression respiratoire de l'HYDROmorphone, accompagnés d'une rétention du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et de l'élévation secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, peuvent être

grandement accrus dans les cas de traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne élevée déjà existante. Les analgésiques opioïdes, y compris l'HYDROmorphone, peuvent produire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. L'HYDROmorphone ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent un traumatisme crânien (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Considérations périopératoires**

APO-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 APO-HYDROmorphone CR pendant au moins 48 heures avant l'intervention et ne doivent pas le recevoir dans les 24 heures suivant l'intervention. Par la suite, si le traitement par APO-HYDROmorphone CR doit être poursuivi après que le patient s'est rétabli après l'intervention, une nouvelle posologie doit lui être administrée, qui correspond à son besoin modifié de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques.

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

### **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, pourrait 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 (CO<sub>2</sub>) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes. L'HYDROmorphone doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'une dépression respiratoire déjà existante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation d'APO-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 pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par APO-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 d'APO-HYDROmorphone CR sont essentiels (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une surestimation de la dose d'APO-HYDROmorphone CR, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut entraîner 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 s'opposer à l'action de dépression respiratoire liée à 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 préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par APO-HYDROMORPHONE CR et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'APO-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. APO-HYDROMORPHONE CR est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Apnée du sommeil**

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil). Les opioïdes produisent une augmentation proportionnelle à la dose du risque d'ACS. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil pré-existante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doivent être considérés, si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la dose).

### **Fonction sexuelle**

#### **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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché).

### **Renseignements sur les conseils à donner aux patients :**

Une fiche de renseignements doit être fournie aux patients au moment de leur remettre les capsules d'APO-HYDROMORPHONE CR.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent APO-HYDROMORPHONE CR :

1. On 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. APO-HYDROMORPHONE CR doit être conservé sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants.
2. On doit aviser les patients qu'APO-HYDROMORPHONE CR contient de l'HYDROMORPHONE, un médicament analgésique opioïde.
3. On doit aviser les patients qu'APO-HYDROMORPHONE CR ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose d'APO-HYDROMORPHONE CR sans avoir

consulté un médecin.

4. Les capsules d'APO-HYDROmorphone CR ne doivent pas être brisées, mâchées, dissoutes ou écrasées, en raison du risque de surdose mortelle d'HYDROmorphone.
5. APO-HYDROmorphone CR doit être avalé entier ou doit être ouvert et son contenu saupoudré sur une cuillerée 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 d'HYDROmorphone 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.
6. On 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 APO-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. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec APO-HYDROmorphone CR.
9. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par APO-HYDROmorphone CR et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose d'APO-HYDROmorphone CR plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
10. On doit avertir les patients des réactions indésirables les plus courantes qui peuvent survenir avec la prise d'APO-HYDROmorphone CR, à savoir l'asthénie, la confusion, la constipation, les étourdissements, une sensation de tête légère, les nausées, la sédation, la somnolence, l'hyperhidrose et les vomissements. On doit également les aviser que si les symptômes s'aggravent, ils doivent immédiatement consulter un médecin.
11. On doit aviser les patients qu'APO-HYDROmorphone CR peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une déficience des capacités mentales et physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'opération de machines). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre APO-HYDROmorphone CR ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets d'APO-HYDROmorphone CR.
12. On doit avertir les patients qu'APO-HYDROmorphone CR est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.
13. On doit aviser les patients qu'APO-HYDROmorphone CR ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.

14. On doit aviser les patients que les doses d'APO-HYDROmorphone CR de 12 mg ou plus ne doivent être administrées qu'aux patients qui tolèrent l'effet des opioïdes.
15. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou prévoient de tomber enceintes de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre APO-HYDROmorphone CR. Les femmes qui allaitent; ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre APO-HYDROmorphone CR.

## 7.1 Populations particulières

### Groupes vulnérables

De façon générale, les opioïdes doivent être administrés avec précaution 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.

#### 7.1.1 Femmes enceintes

**: APO-HYDROmorphone CR** est contre-indiqué chez les patientes enceintes, pendant l'accouchement, pendant la grossesse ou chez les femmes qui allaitent. 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, APO-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, Effets indésirables identifiés après la mise en marché).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement la prise du médicament, car un tel arrêt peut entraîner des complications de grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. La réduction de la dose doit être lente et faite sous supervision médicale pour éviter tout effet indésirable pour le fœtus.

#### 7.1.2 Allaitement

APO-HYDROmorphone CR est contre-indiqué 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 APO-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, APO-HYDROmorphone CR ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou durant le travail ni chez les femmes qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation d'APO-HYDROmorphone CR n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Geriatrics (> 65 years of age)

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé et de commencer habituellement 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 chez cette population (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### 7.1.5 Insuffisance hépatique

Après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROmorphone à 4 mg (comprimés d'HYDROmorphone à 2 mg), l'exposition moyenne à l'HYDROmorphone ( $C_{max}$  et  $ASC^{\infty}$ ) est quatre fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de la classification Child-Pugh) comparativement aux sujets dont la fonction hépatique est normale. En raison de l'exposition accrue 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).

### 7.1.6 Renal Impairment

Après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROmorphone à 4 mg (comprimés d'HYDROmorphone à 2 mg), l'exposition à l'HYDROmorphone ( $C_{max}$  et  $ASC_{0-48}$ ) est deux fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ( $CL_{cr} = 40$  à  $60$  mL/min) et trois fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale ( $CL_{cr} > 80$  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) comparativement aux 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).

## **8 ADVERSE REACTIONS**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables d'APO-HYDROmorphone CR (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension 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, la 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. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la posologie de l'opioïde doit être réduite et on envisagera les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'un agent dépressur 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 patients 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 l'APO-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 coélique et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes, qui ne répondent pas à la 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 développer. 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 autres mesures appropriées doivent être 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.

## **8.2 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants sont observés avec les analgésiques opioïdes et incluent les effets signalés lors des essais cliniques menés sur les capsules de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE à libération contrôlée ainsi que les effets indésirables signalés après la commercialisation et liés à l'HYDROMORPHONE. Les effets sont classés selon l'appareil/système et la fréquence selon les définitions suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); Très rare ( $< 1/10\ 000$ ); Inconnu (ne peut être estimé avec les données disponibles).

### **Troubles du système immunitaire :**

*Inconnus* : réactions anaphylactiques et réactions d'hypersensibilité (y compris enflure oropharyngée)

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

*Fréquents* : diminution de l'appétit

### **Troubles psychiatriques :**

*Fréquents* : anxiété, état confusionnel, insomnie, euphorie, dysphorie

*Peu fréquents* : agitation, dépression, hallucination, cauchemars, humeur modifiée

*Inconnus* : toxicomanie, nervosité, désorientation

### **Troubles du système nerveux :**

*Très fréquents* : étourdissements, somnolence, sédation

*Fréquents* : maux de tête

*Peu fréquents* : myoclonie, paresthésie, tremblements

*Rares* : léthargie

*Inconnus* : convulsions, dyskinésie, hyperalgésie, syncope, pression intracrânienne accrue, nystagmus, syndrome d'apnée obstructive du sommeil

### **Troubles oculaires :**

*Peu fréquents* : déficience visuelle

*Inconnus* : myosis, diplopie

### **Troubles cardiaques :**

*Rares* : bradycardie, palpitations, tachycardie

### **Troubles vasculaires :**

*Peu fréquents* : hypotension

*Inconnus* : bouffées vasomotrices, hypertension

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

*Peu fréquents* : dyspnée  
*Rares* : dépression respiratoire  
*Inconnus* : bronchospasme, laryngospasme

**Troubles gastro-intestinaux :**

*Très fréquents* : constipation, nausées  
*Fréquents* : douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, vomissements  
*Peu fréquents* : diarrhée, dysgueusie  
*Inconnus* : iléus paralytique

**Troubles hépatobiliaires :**

*Peu fréquents* : élévation du taux d'enzymes hépatiques  
*Inconnus* : colique biliaire

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :**

*Fréquents* : prurit, hyperhidrose  
*Peu fréquents* : éruption cutanée  
*Inconnus* : urticaire

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :**

*Inconnus* : rigidité musculaire

**Troubles rénaux et urinaires :**

*Peu fréquents* : rétention urinaire, retard de miction

**Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :**

*Peu fréquents* : dysfonction érectile

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :**

*Fréquents* : asthénie  
*Peu fréquents* : syndrome de sevrage médicamenteux, fatigue, malaise, œdème périphérique  
*Inconnus* : tolérance au médicament, syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né, frissons, désorientation, sentiment d'être anormal

### **8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées dans le cadre de la surveillance après approbation de l'HYDROMORPHONE. Comme ces réactions sont déclarées de façon volontaire par les membres d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

**Syndrome sérotoninergique** : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital, ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'opioïdes et de médicaments sérotoninergiques.

**Insuffisance surrénalienne** : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation

d'opioïdes, plus souvent après avoir été utilisés pendant plus d'un mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Anaphylaxie** : Une réaction anaphylactique aux ingrédients contenus dans les capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée a été signalée.

**Déficit androgénique** : Des cas de déficit androgénique ont été observés avec l'utilisation chronique d'opioïdes. L'utilisation chronique d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, entraînant un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une Page 20 de 49 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.

En outre, des cas de syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par l'HYDROmorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal [SSN] associé aux opioïdes).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

- L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
  - Réserver la prescription concomitante d'APO-HYDROmorphone CR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
  - Envisager une réduction de la dose des dépresseurs du SNC en cas de prescription concomitante.
  - Surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. APO-HYDROmorphone CR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

### 9.2 Aperçu

**Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool)** : APO-HYDROmorphone CR (capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée) 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 susceptible 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 prévue, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée et les patients doivent être suivis de près. 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, Conduite de véhicules et opération de machines). APO-HYDROmorphone CR ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des 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 d'APO-HYDROmorphone CR à des concentrations plus faibles d'alcool (jusqu'à 20 %) et une libération plus rapide, seulement aux concentrations plus élevées d'alcool (35 à 40 %). La signification clinique de ces résultats est inconnue.

### 9.3 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 à l'aide d'un 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. **APO-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**).

### 9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.5 Interactions médicament-herbe médicinale

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

## 9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

## 9.7 Interactions médicament-style de vie

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

# 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

L'HYDROMORPHONE, un agoniste semi-synthétique des récepteurs 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 système nerveux central et le tractus gastro-intestinal. Ils comprennent l'analgésie, la somnolence, l'obscureissement 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.

Le mode d'action analgésique précis des opioïdes n'est pas connu. Cependant, des récepteurs opioïdes spécifiques ont été décelés dans le SNC et il est présumé que les opioïdes exercent leurs effets pharmacologiques en se liant à ces récepteurs.

## 10.2 Pharmacodynamique

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 établi clairement. Chez les patients atteints de douleur chronique, l'HYDROMORPHONE devrait être administrée à la dose requise pour soulager de façon satisfaisante la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables.

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

### **Systeme 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 dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). 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 supprime le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent être observés à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour l'analgésie. L'HYDROMORPHONE cause un myosis, même dans une obscurité totale. Le myosis extrême est un signe de surdosage aux opioïdes, mais n'est pas pathognomonique (p. ex., les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent aussi produire un myosis extrême). Une mydriase marquée plutôt qu'un myosis peut être observée en présence d'hypoxie en cas de surdose d'HYDROMORPHONE.

### **Système endocrinien**

Les opioïdes peuvent influencer 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.

### **Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses**

L'HYDROMORPHONE cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Une diminution des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères du taux d'amylase sérique sont parmi les autres effets induits par les opioïdes.

### **Système hépatobiliaire**

Les opioïdes peuvent entraîner un spasme biliaire.

### **Système immunitaire**

Les études *in vitro* et les études 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 semble indiquer 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 intractables. Dans trois études canadiennes sur l'HYDROMorphone administrée en perfusion sous-cutanée continue, la posologie quotidienne maximale moyenne a été de 310 mg et de 578 mg dans deux des études, et la dose la plus élevée reçue par les divers patients dans les trois études a été de 3 360 mg, 4 024 mg et 4 320 mg.

Dans une étude avec permutation portant sur 45 cancéreux, l'efficacité et l'innocuité des capsules de chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération contrôlée administrées toutes les 12 heures ont été comparées avec celles de comprimés d'HYDROMorphone à libération immédiate 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 les capsules de chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération contrôlée ont procuré un degré de soulagement de la douleur équivalant à celui des comprimés d'HYDROMorphone à libération immédiate et ont été associés à une incidence équivalente d'effets secondaires typiques des opioïdes.

L'HYDROMorphone et les agonistes des récepteurs  $\mu$ -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.

### **10.3 Pharmacocinétique**

APO-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 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 capsules de chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération contrôlée 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 des capsules de chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération contrôlée ont été étudiés après l'avoir saupoudré sur une cuillerée (15 mL) d'aliments mous dans les conditions suivantes : purée de pommes chaude ( $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pH 3,56), purée de pommes froide ( $4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pH 3,62), et crème pâtissière à température ambiante ( $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 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 affectée 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 APO-HYDROmorphone CR est équivalent à celui obtenu avec les comprimés traditionnels et n'est pas influencé de façon significative quand le produit est administré en présence d'aliments. Chez les patients souffrant de douleur chronique cancéreuse et recevant des doses d'APO-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 de la dose.

**Distribution :** La demi-vie d'élimination terminale après l'administration intraveineuse 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 intraveineuses 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 élimination présystémique (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-glucuronide qui, à l'équilibre, est présent dans le plasma à des teneurs d'environ 26 fois celles du médicament mère. L'activité pharmacologique de ce métabolite et des autres métabolites de l'HYDROmorphone chez l'homme est inconnue.

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 mcg/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 glycuconjugué du médicament mère avec seulement 5,6 % présents sous forme inchangée. Les métabolites dihydromorphine et dihydro-isomorphine ont été retrouvés sous forme de glycuconjugués en quantités correspondant à 0,1 % et 1 % de la dose administrée, respectivement.

### ***Populations particulières et états pathologiques***

***Enfants (< 18 ans)*** : Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre APO-HYDROmorphone CR.

***Personnes âgées (> 65 ans)*** : On doit administrer l'HYDROmorphone avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou affaiblies. Une dépression respiratoire est survenue à la

suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients âgés qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou qui recevaient ce traitement conjointement avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Il convient de commencer l'administration de l'HYDROmorphone par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter lentement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

**Sexe** : Pas de données disponibles.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver le médicament à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

### Traitement

APO-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. Les capsules APO-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. APO-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.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

APO-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.

**APO-HYDROmorphone CR ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.**

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 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.

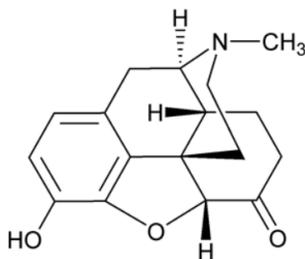
Nom commun : chlorhydrate d'hydromorphone

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

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

Formule développée :

**Figure 1. Formule développée – Chlorhydrate d'hydromorphone**



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate d'hydromorphone est une cétone hydrogénée de la morphine.

Aspect : Poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche.

Solubilité : Très soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96%), pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.

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

## 14 CLINICAL TRIALS ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée auprès de volontaires masculins et féminins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'HYDROmorphone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique (1 capsule de 30 mg) d'Apo-HYDROmorphone CR (chlorhydrate d'hydromorphone en capsules de 30 mg à libération contrôlée Apotex Inc.) avec des capsules d'HYDROMORPH CONTIN® (chlorhydrate d'HYDROmorphone) de 30 mg (Purdue Pharma).

Hydromorphone (1 x 30 mg) Données d'observation Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (pg•h/mL)	63156,9 67921,6 (43)	59456,9 63129,9 (39)	106,2	97,0 - 116,3
ASC <sub>inf</sub> (pg•h/mL)	69032,8 75039,2 (45)	63699,6 67183,1 (43)	108,4	97,4 - 120,6
C <sub>max</sub> (pg/mL)	4279,6 4549,5 (38)	4760,9 5255,7 (45)	89,9	76,9 - 105,1
T <sub>max</sub> § (h)	3,44 (52)	3,41 (34)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	14,65 (39)	11,57 (26)		
* Capsules d'Apo-HYDROmorphone CR (chlorhydrate d'hydromorphone) à 30 mg (Apotex Inc.)				
† Les capsules d'HYDROMORPH CONTIN® (chlorhydrate d'HYDROmorphone) à 30 mg (Purdue Pharma) ont été achetées au Canada.				
# D'après les moyennes géométriques des moindres carrés.				
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée auprès de volontaires masculins et féminins nourris et en bonne santé. Les résultats observés chez les 25 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'HYDROmorphone ont été mesurés et comparés

après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule de 30 mg) d'Apo-HYDROmorphone CR (chlorhydrate d'hydromorphone en capsules de 30 mg à libération contrôlée Apotex Inc.) avec HYDROMORPH CONTIN® (chlorhydrate d'HYDROmorphone en capsules de 30 mg (Purdue Pharma).

HYDROmorphone (1 x 30 mg) Données d'observation Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (pg•h/mL)	56484,7 58776,7 (29)	56965,9 60352,1 (35)	99,2	92,3 - 106,5
ASC <sub>inf</sub> (pg•h/mL)	59188,6 61510,4 (29)	59610,7 63371,7 (35)	99,3	92,2 – 107,0
C <sub>max</sub> (pg/mL)	3681,2 4219,2 (57)	3049,9 3586,1 (59)	120,7	101,4 - 143,7
T <sub>max</sub> § (h)	5,28 (138)	6,76 (68)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	10,36 (42)	10,72 (42)		
* Capsules d'Apo-HYDROmorphone CR (chlorhydrate d'HYDROmorphone) à 30 mg (Apotex Inc.)				
† Les capsules d'HYDROMORPH CONTIN® (chlorhydrate d'HYDROmorphone) à 30 mg (Purdue Pharma) ont été achetées au Canada.				
# D'après les moyennes géométriques des moindres carrés.				
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

### **Biodisponibilité**

Dans une étude sur la biodisponibilité avec des doses uniques, les caractéristiques de libération contrôlée des capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée ont été démontrées par comparaison avec les comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate. Après l'administration de doses de 4 mg des deux préparations, le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>) a été de 4,0 heures avec les capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée et de 1,0 heure avec les comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate. La concentration plasmatique maximale a été réduite alors que le niveau d'absorption de l'HYDROmorphone à libération contrôlée était équivalent à celui observé avec les comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate. La même étude a indiqué que l'administration des capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée en association avec un repas à teneur élevée en protéines et en matières grasses n'a pas entraîné

d'augmentation significative dans le niveau d'absorption de l'HYDROmorphone, par comparaison avec son administration à jeun.

Lors de trois études pharmacocinétiques distinctes, la vitesse et le taux d'absorption de l'HYDROmorphone dans les capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée ont été évalués lorsque le médicament était saupoudré sur une cuillerée (15 mL) d'aliments mous dans les conditions suivantes : purée de pommes chaude (40 °C ± 2 °C, pH 3,56), purée de pommes froide (4 °C ± 1 °C, pH 3,62), et crème pâtissière à température ambiante (23 °C ± 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 affectée 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 des capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée toutes les 12 heures a démontré la bioéquivalence aux comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate administrés toutes les 4 heures, pour ce qui est du degré d'absorption (ASC) et des teneurs plasmatiques maximales et minimales ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ), avec un délai marqué avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale variant de 1,5 à 4,8 heures (tableau 2).

**Tableau 3 : Étude pharmacocinétique avec administration de doses multiples comparant les comprimés d'HYDROmorphone à libération immédiate aux capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée**

Paramètre pharmacocinétique (n = 18)	HYDROmorphone à libération immédiate	Chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée	Rapport, % (intervalle de confiance de 90 %)*
ASC <sub>0-12</sub> ng h.mL <sup>-1</sup>	119,0	123,1	102 (92-113)
C <sub>max</sub> ng.mL <sup>-1</sup>	19,7	17,8	97 (85-111)
C <sub>min</sub> ng.mL <sup>-1</sup>	5,3	6,0	111 (96-124)
T <sub>max</sub> (h)	1,5	4,8	–

\* D'après des données transformées.

Dans la même étude, le rapport entre la dose de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée 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.

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

## **Toxicologie générale**

La DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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'HYDROMORPHONE sont inconnus.

### **Génotoxicité**

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.

### **Toxicité reproductive et développementale**

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 :** Il n'y a pas d'études bien contrôlées sur l'HYDROMORPHONE chez la femme enceinte.

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

## 16 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie d'HYDROMORPH CONTIN® (chlorhydrate d'HYDROmorphine à libération contrôlée) 3, 4,5, 6, 9, 10, 12, 18, 20, 24 et 30 mg. Purdue Pharma. Numéro de contrôle : 237700. Date de révision : 30 juillet 2020.

**VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**<sup>N</sup>APO-HYDROmorphone CR  
(Capsules de chlorhydrate d'HYDROmorphone à libération contrôlée)**

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre **APO-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 **APO-HYDROmorphone CR**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Même si vous prenez APO-HYDROmorphone CR comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, 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 APO-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 APO-HYDROmorphone CR à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique d'APO-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 APO-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 d'APO-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.

### Raison d'utiliser APO-HYDROmorphone CR :

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

- la douleur est suffisamment intense pour exiger 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.

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

### Comment APO-HYDROmorphone CR agit-il?

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

APO-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 d'APO-HYDROmorphone CR?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'HYDROmorphone

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, sébacate de dibutyle, éthylcellulose, stéarate de magnésium et povidone.

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

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

3 mg:	Jaune D&C n° 10, vert FD&C n° 3
4,5 mg:	Bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 3
6 mg:	Rouge D&C n° 28, bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 40
9 mg:	Bleu FD&C n° 1
12 mg:	Rouge D&C n° 28, jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 40
18 mg:	oxyde de fer jaune
24 mg:	oxyde de fer noir
30 mg:	oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune

Encre d'impression : ammoniacque hydroxyde d'ammonium, tétraoxyde de trifer, propylène glycol et gomme-laque.

**APO-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 APO-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 d'APO-HYDROmorphone CR (voir Quels sont les ingrédients d'APO-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 respiratoires;
- vous souffrez d'un trouble cardiaque quelconque;
- vous présentez un blocage intestinal ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous avez de fortes douleurs abdominales;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous êtes sujet à des crises épileptiques;
- vous souffrez d'une tumeur au cerveau;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes sur le point de subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale, ou si une opération est prévue.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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 avez des antécédents d'apnée du sommeil
- 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.
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

#### **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 APO-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. APO-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 d'APO-HYDROmorphone CR sur vous. APO-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 APO-HYDROmorphone CR.

### ***Syndrome sérotoninergique***

APO-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 APO-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.

### ***Apnée du sommeil***

Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption momentanée de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre médecin.

**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 APO-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 APO-HYDROmorphone CR, car cela peut entraîner :
  - une somnolence;
  - une respiration inhabituellement lente ou faible;
  - des effets secondaires graves; ou
  - une surdose mortelle.
- autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par APO-HYDROmorphone CR;
- autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété (benzodiazépines);
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas APO-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 APO-HYDROmorphone CR;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, 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;
- les anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang);
  
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants)
- le millepertuis.

**Comment prendre APO-HYDROmorphone CR :**

Prenez APO-HYDROmorphone CR

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

Les **capsules d'APO-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;
- ne **pas** couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser la capsule – cela peut être

dangereux et mettre votre vie en danger;

**Saupoudrées :**

- prenez une cuillerée de purée de pommes chaude ou froide (4 °C 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 (petits comprimés);
- 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 d'APO-HYDROmorphone CR toutes les 12 heures à moins que vous tolérez les opioïdes. Votre médecin vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose d'APO-HYDROmorphone CR.**

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

**Dose initiale habituelle chez l'adulte :**

La posologie est personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives posologiques de votre médecin. 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 d'**APO-HYDROmorphone CR**. Assurez-vous d'utiliser **APO-HYDROmorphone CR** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

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

**Interruption de la prise du médicament :**

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise d'**APO-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 d'**APO-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 inexpliquée;
- 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 repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle d'**APO-HYDROmorphone CR**.

#### **Renouvellement de votre ordonnances d'APO-HYDROmorphone CR :**

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres capsules d'**APO-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 trop d'**APO-HYDROmorphone CR**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptôme.

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 d'APO-HYDROmorphone CR?**

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles d'**APO-HYDROmorphone CR**. Si vous ressentez 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;
- bouche sèche;
- insomnie;
- douleurs abdominales;
- maux de tête;
- anxiété;
- troubles de la vision;
- faiblesse, manque de coordination des mouvements.

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

Si les nausées et les vomissements deviennent incommodants pendant le traitement prolongé par **APO-HYDROmorphone CR**, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	<b>Surdose</b> : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, extrême somnolence, sédation, ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite			√
	<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Occlusion intestinale (fécalome)</b> : douleur abdominale, constipation intense, nausées			√
<b>Sevrage</b> : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration		√	
<b>Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier</b> : palpitations cardiaques		√	
<b>Tension artérielle basse</b> : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	√		
<b>Syndrome sérotoninergique</b> : agitation, perte de la maîtrise musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée			√

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

#### Signalement des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée d'APO-HYDROMORPHONE CR**

**dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**

- Conservez à température ambiante (15 °C à 30 °C). Gardez dans un endroit sec.
- **Conservez APO-HYDROmorphone CR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **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 d'APO-HYDROmorphone CR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

#### **Élimination :**

**Ne jetez jamais les capsules d'APO-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 la pharmacie.

#### **Pour en savoir davantage au sujet des capsules d'APO-HYDROmorphone CR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir 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://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/produits>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 9 avril 2021