

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^NAPO-HYDROmorphone

Comprimés de chlorhydrate d'HYDROmorphone

Comprimés, 1 mg, 2 mg, 4 mg et 8 mg, voie orale

USP

Analgésique opioïde

Code ATC: N02AA03

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
15 février 2011

Date de révision :
04 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280801

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2024-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2024-04

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT ..	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières	23
7.1.1 Femmes enceintes	24
7.1.2 Allaitement	24
7.1.3 Enfants.....	24
7.1.4 Personnes âgées.....	25
8 EFFETS INDÉSIRABLES	25
8.1 Aperçu des effets indésirables	25
8.2 Effets indésirables signalés lors des essais cliniques	26

8.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1	Interactions médicamenteuses graves	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	29
9.3	Interactions médicament-comportement	30
9.4	Interactions médicament-médicament.....	30
9.5	Interactions médicament-aliment	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1	Mode d'action.....	31
10.2	Pharmacodynamie	31
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
14	ESSAIS CLINIQUES	37
14.2	Étude de biodisponibilité comparée	37
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	37
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-HYDROmorphone (comprimés de chlorhydrate d'HYDROmorphone) est indiqué pour le soulagement des douleurs modérées ou intenses chez l'adulte.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-HYDROmorphone (comprimés de chlorhydrate d'HYDROmorphone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients hypersensibles à d'autres analgésiques opioïdes
- Patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique ou que l'on soupçonne d'en être atteints (par exemple, une occlusion intestinale ou un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (p. ex., un iléus de n'importe quel type).
- Patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (p. ex., une appendicite ou une pancréatite aiguë).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique.
- Patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone (CO₂) dans le sang et de cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Patients atteints d'une grave dépression du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou d'un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14

- jours d'un tel traitement).
- Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

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'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération immédiate, APO-HYDROMORPHONE doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Toxicomanie, abus et mésusage

APO-HYDROMORPHONE présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire APO-HYDROMORPHONE, il faut 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, abus et mésusage](#)). APO-HYDROMORPHONE doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle pourrait survenir avec l'utilisation d'APO-HYDROMORPHONE. 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 ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés APO-HYDROMORPHONE doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés HYDROMORPHONE peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Les patients doivent être informés des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris des surdoses mortelles.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle d'une seule dose d'APO-HYDROMORPHONE en particulier par des

enfants, peut entraîner un surdosage mortelle d'HYDROMORPHONE (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, Élimination](#)).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé d'APO-HYDROMORPHONE par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, qui peut mettre la vie en danger (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes](#)).

Interactions avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et d'APO-HYDROMORPHONE doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux, causant des blessures graves ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

- Réserver la prescription concomitante d'APO-HYDROMORPHONE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour la douleur aiguë, il est recommandé d'utiliser APO-HYDROMORPHONE sur une période maximum de 7 jours à la plus faible dose qui procure un soulagement satisfaisant de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse hors du contexte des soins palliatifs, la dose recommandée d'APO-HYDROMORPHONE ne doit pas excéder 18 mg (équivalent de 90 mg de morphine) par jour. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire APO-HYDROMORPHONE, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et

déterminer s'il faut poursuivre l'administration d'APO-HYDROmorphone ([voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la posologie](#)).

APO-HYDROmorphone doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

Les comprimés APO-HYDROmorphone doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés APO-HYDROmorphone peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Les comprimés APO-HYDROmorphone doivent être utilisés avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).

Il n'est pas indiqué d'administrer APO-HYDROmorphone par voie rectale.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- **Enfants** : l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 1.1 Enfants](#)).
- **Adultes** : Les besoins posologiques varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge et du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur, ainsi que des antécédents médicaux et analgésiques du patient.
- **Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par APO-HYDROmorphone** :
Chez les adultes, la dose recommandée par voie orale est de 2 à 4 mg, toutes les 4 à 6 heures, au besoin.
- **Patients recevant actuellement des opioïdes** : Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, il faut déterminer « l'équivalent oral d'HYDROmorphone » de l'analgésique utilisé actuellement. Après avoir déterminé la dose quotidienne totale de l'analgésique actuellement utilisé, on peut consulter le [tableau 1](#) pour calculer la dose orale quotidienne approximative d'HYDROmorphone qui devrait procurer une analgésie équivalente. Des réductions de dose additionnelles doivent être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.
- **Rotation des opioïdes** : Les facteurs de conversion pour les opioïdes peuvent varier en fonction de la cinétique qui est régie par des facteurs génétiques et autres. Quand vient le temps de remplacer un opioïde par un autre, **il faut envisager de**

réduire de 25 à 50 % la dose calculée pour réduire au minimum le risque de surdose. Par la suite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien adéquate. Il faut tenir compte de la sensibilité de chaque patient lorsqu'on passe de l'administration parentérale d'HYDROMORPHONE à une administration orale d'HYDROMORPHONE. La dose orale initiale ne doit pas être surestimée.

Tableau 1 : Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïdes	Pour convertir en équivalent de morphine administrée par voie orale	Pour convertir à partir de la morphine administrée par voie orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg
Codéine	0,15	6,67	600 mg
Hydromorphone	5	0,2	18 mg
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalent à la morphine n'a pas été établie avec certitude.		

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

^a. D'après les lignes directrices canadiennes de 2017 sur la douleur chronique non cancéreuse. Université McMaster; 2017.

- Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Entreprendre le traitement avec 25 % ou 50 % de la dose initiale habituelle de la solution pour injection d'APO-HYDROMORPHONE qui serait prescrite aux patients présentant une fonction hépatique normale, selon la gravité de l'insuffisance hépatique. 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 d'APO-HYDROMORPHONE et durant l'ajustement posologique. L'administration d'autres analgésiques est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- Patients atteints d'insuffisance rénale :** En présence d'une insuffisance rénale modérée, entreprendre le traitement avec 50 % de la dose initiale habituelle de la solution pour injection d'APO-HYDROMORPHONE, et en présence d'une insuffisance rénale grave, entreprendre le traitement avec 25 % de la dose initiale habituelle qui serait prescrite aux patients qui présentent une fonction rénale normale, selon la gravité de l'insuffisance rénale. 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 d'APO-HYDROmorphone et durant l'ajustement posologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal](#)).

- **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 par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter graduellement (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Utilisation avec des médicaments non opioïdes** : Si un analgésique non opioïde est déjà utilisé, son administration peut être poursuivie. Si l'analgésique non opioïde est abandonné, une augmentation de la dose de l'opioïde devrait être envisagée pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. APO-HYDROmorphone peut être administré conjointement avec des analgésiques non opioïdes aux doses habituelles sans danger.
- **Ajustement posologique** : Le succès d'un traitement par un analgésique opioïde repose sur l'ajustement posologique. **L'optimisation de la posologie adaptée au soulagement de la douleur du patient devrait viser l'administration régulière de la plus faible dose d'APO-HYDROmorphone qui permettra d'atteindre l'objectif thérapeutique global qui est d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

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

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

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur modérée ou intense, on tentera de façon périodique de réduire la dose d'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. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Chez les patients traités adéquatement par des analgésiques opioïdes et chez

qui le retrait du médicament est graduel, ces symptômes sont habituellement légers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

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.

Il est possible que les analgésiques opioïdes ne soient que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie postzostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à une activité et certaines formes de céphalée. 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.

4.4 Administration

Les comprimés d'APO-HYDROmorphone doivent être pris avec un verre d'eau.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses sous forme de comprimés, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes : Un surdosage grave avec comprimés de chlorhydrate HYDROmorphone se caractérise par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, une confusion, une somnolence extrême s'aggravant jusqu'à la stupeur ou au coma, une pneumonie par aspiration, une flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, une contraction pupillaire, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée et, parfois, une bradycardie et une hypotension. Une surdose grave, particulièrement après l'administration par voie intraveineuse, peut provoquer une apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : Dans le traitement du surdosage, on veillera tout d'abord à rétablir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et en instaurant une ventilation assistée ou contrôlée. Il ne faut pas oublier que chez les patients physico-dépendants aux opioïdes qui reçoivent des doses importantes de ces agents, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opioïdes déclenchera un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité dépendra du degré de dépendance physique du patient et de la dose de l'antagoniste

administrée. Il faut éviter l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes chez ces patients. Si l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, il faut l'administrer avec une extrême prudence en commençant par des doses plus faibles, soit 10 à 20 % de la dose initiale recommandée, que l'on augmentera progressivement par la suite.

La dépression respiratoire qui peut résulter du surdosage ou d'une sensibilité inhabituelle à l'HYDROMORPHONE chez un patient qui n'a pas développé de tolérance aux opioïdes peut être traitée par la naloxone, un antagoniste des opioïdes. 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 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 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 absorbée par l'organisme, surtout en cas d'administration d'une préparation orale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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 / composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés à libération immédiate, 1 mg, 2 mg, 4 mg et 8 mg	lactose anhydre et stéarate de magnésium. De plus, les comprimés contiennent les Contient également : 1 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C bleu # 1 2 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C jaune #6 (laque d'aluminium) 35-42 % 4 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium)

Formes posologiques :

Comprimés : Chaque comprimé contient : chlorhydrate d'HYDROMORPHONE 1 mg (vert), 2 mg (orange), 4 mg (jaune), ou 8 mg (blanc, rainuré). Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre et stéarate de magnésium. Contient également : DC Jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C Bleu # 1 (comprimé 1 mg), DC Jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C jaune #6 (laque d'aluminium) 35-42 % (comprimé 2 mg), DC Jaune #10 (laque d'aluminium) (comprimé 4 mg)

Comprimés APO-HYDROMORPHONE, 1 mg :

Chaque comprimé rond, vert, plat, à rebord biseauté, gravé « APO » d'un côté et « H1 » de l'autre contient 1 mg de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE.

Comprimés APO-HYDROMORPHONE, 2 mg :

Chaque comprimé rond, orange, plat, à rebord biseauté, gravé « APO » d'un côté et « H2 » de l'autre contient 2 mg de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE.

Comprimés APO-HYDROMORPHONE, 4 mg :

Chaque comprimé rond, jaune, plat, à rebord biseauté, gravé « APO » d'un côté et « H4 » de l'autre contient 4 mg de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE.

Comprimés APO-HYDROMORPHONE, 8 mg :

Chaque comprimés blanc, en forme de triangle arrondi, gravé « APO » d'un côté et « H » rainure « 8 » de l'autre contient 8 mg de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE.

Emballage

APO-HYDROmorphone est offert sous forme de comprimés verts de 1 mg, de comprimés orange de 2 mg, de comprimés jaunes de 4 mg, ou de comprimés à rainure blancs de 8 mg. Les comprimés APO-HYDROmorphone à 1 mg, 2 mg, 4 mg et 8 mg sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées (4 plaquettes de 25 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

APO-HYDROmorphone est une substance désignée inscrite à l'annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. **Des mesures de sécurité adéquates doivent être prises pour éviter tout détournement des stocks d'HYDROmorphone.**

On doit aviser les patients de ne pas donner APO-HYDROmorphone à d'autres personnes que le patient à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. APO-HYDROmorphone doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

APO-HYDROmorphone doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé qui connaissent bien l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur, ainsi que la reconnaissance et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

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

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils utilisent APO-HYDROmorphone, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, APO-HYDROmorphone est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, APO-HYDROmorphone doit être prescrit et manipulé avec précaution. Ce risque est accru s'il y a consommation d'alcool ou administration d'autres dépresseurs du SNC en concomitance avec APO-HYDROmorphone.

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

Les opioïdes, comme APO-HYDROmorphone, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents de troubles de santé mentale comprenant, entre autres, la dépression majeure, l'anxiété, l'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 ce qui concerne la prescription d'opioïdes, il faut promouvoir des pratiques adéquates qui soupèsent les incertitudes entre les bienfaits et les risques liés à ces médicaments, en fonction des besoins propres à chaque patient.

Les comprimés APO-HYDROmorphone sont destinés à une utilisation par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés ni écrasés. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques. L'utilisation abusive des formes posologiques orales peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : L'administration d'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 par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Ces patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'hypotension après l'instauration du traitement par APO-HYDROmorphone ou un ajustement de la dose.

L'utilisation d'APO-HYDROmorphone 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.

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance, une dépendance physique et psychologique ainsi qu'un trouble lié à l'usage d'opioïdes peuvent se développer avec l'administration répétée d'HYDROmorphone; APO-HYDROmorphone doit donc être prescrit et manipulé avec la précaution qu'exige tout médicament qui présente un risque de surconsommation.

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 elles-mêmes un signe de toxicomanie ou d'abus.

L'abus et le mésusage intentionnel de l'HYDROmorphone peuvent entraîner une surdose et/ou la mort. Le risque d'apparition d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux (parents ou membres de la fratrie) de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actuels ou chez les patients qui ont des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex., dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Il faut surveiller chez les patients des signes comportementaux de recherche de substances (p. ex., demandes précoces de renouvellement d'ordonnance). Ces substances comprennent également les opioïdes et les médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). En cas de signes et symptômes de trouble lié à l'usage d'opioïdes, la consultation d'un spécialiste des dépendances doit être envisagée.

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir [8.2 Effets indésirables signalés lors des essais cliniques](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la posologie](#)).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme : APO-HYDROmorphone est un opioïde dont l'utilisation n'a pas été 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 nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à APO-HYDROmorphone; il faut faire preuve d'une prudence et d'une vigilance extrêmes pour atténuer le risque.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes : L'utilisation prolongée d'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.

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 et de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation d'APO-HYDROmorphone est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut avertir les patients que l'APO-HYDROmorphone peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines activités potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés de l'APO-HYDROmorphone et d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne la survenue d'une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été démontré que l'HYDROmorphone et autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'HYDROmorphone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës et est également contre-indiquée chez les patients présentant un iléus paralytique, une appendicite ou une pancréatite. L'HYDROmorphone peut causer un spasme du sphincter d'Oddi. Surveiller l'aggravation des symptômes chez les patients souffrant d'une maladie des voies biliaires (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements](#) et [Constipation](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

En présence d'insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de l'HYDROmorphone est altérée après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROmorphone à 4 mg (comprimés de 2 mg d'HYDROmorphone à libération immédiate). L'exposition moyenne à l'HYDROmorphone (C_{max} et $ASC_{0-\infty}$) est quatre fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de la classification Child-Pugh) que chez les sujets dont la fonction hépatique est normale. La pharmacocinétique de l'HYDROmorphone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudiée. Une augmentation plus importante de la C_{max} et de l'ASC de l'HYDROmorphone est prévue chez ces patients et doit être prise en considération lors de la sélection de la dose initiale (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Système nerveux

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs respiratoires de l'HYDROmorphone, accompagnés d'une rétention du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'élévation secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, peuvent augmenter grandement en cas de traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne élevée déjà existante. Les analgésiques opioïdes, y compris l'HYDROmorphone, peuvent entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. Par conséquent, APO-HYDROmorphone ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (incluant les benzodiazépines et l'alcool) : L'HYDROmorphone doit être administrée avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, de sédatifs, d'hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, il faut penser à réduire considérablement la dose de l'un ou des deux produits et surveiller étroitement les patients. La consommation d'alcool est à proscrire pendant la prise d'APO-HYDROmorphone, car cela peut augmenter le risque de manifestation d'effets secondaires dangereux (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Si un médecin prend la décision

d'administrer une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et augmenter cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque APO-HYDROmorphone est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients exposés à un risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associés à l'utilisation conjointe de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

APO-HYDROmorphone ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître la probabilité d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Une douleur intense antagonise les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes consiste en une augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie induite par les opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par des opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexplicable de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas d'hyperalgésie induite par les opioïdes soupçonnée, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre

l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

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

Administration aux patients atteints de troubles convulsifs : L'HYDROMORPHONE contenue dans APO-HYDROMORPHONE 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 ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir [2 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 comprimés de chlorhydrate d'APO-HYDROMORPHONE, notamment lorsqu'elle était administrée en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

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 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

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

Le médecin doit fournir les consignes suivantes aux patients qui reçoivent d'APO-HYDROMORPHONE :

1. Il faut informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes (y compris les enfants) autres que le patient à qui le médicament a été prescrit peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles. APO-HYDROmorphone doit être conservé sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants.
2. Les patients doivent savoir que d'APO-HYDROmorphone contient de l'HYDROmorphone, un médicament analgésique opioïde.
3. Les patients doivent savoir que d'APO-HYDROmorphone ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas modifier la dose d'APO-HYDROmorphone sans avoir consulté un médecin. Les comprimés APO-HYDROmorphone doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés) en raison du risque de surdose mortelle d'HYDROmorphone.
4. Les patients ne doivent pas combiner APO-HYDROmorphone avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner des troubles graves ou la mort.
5. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec APO-HYDROmorphone.
6. Il faut avertir les patients traités par APO-HYDROmorphone que si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose d'APO-HYDROmorphone plutôt que de l'interrompre soudainement, en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage.
7. Les patients doivent être informés que les effets indésirables les plus fréquents liés à d'APO-HYDROmorphone sont la constipation, les étourdissements, la sensation de tête légère, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements. Ils doivent également être avisés que si les symptômes s'aggravent, ils doivent immédiatement consulter un médecin.
8. Il faut aviser les patients qu'APO-HYDROmorphone peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution d'activités potentiellement dangereuses (p. ex., la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). Il faut conseiller aux patients qui commencent à prendre APO-HYDROmorphone ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine, à moins de tolérer les effets d'APO-HYDROmorphone.
9. Les patients doivent être avertis qu'APO-HYDROmorphone est un médicament lié à un risque de toxicomanie. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation

abusive.

10. Les patients doivent savoir qu'APO-HYDROmorphone ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
11. Il faut aviser les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre APO-HYDROmorphone. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre APO-HYDROmorphone.

Considérations périopératoires

APO-HYDROmorphone n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour le soulagement de la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par APO-HYDROmorphone pendant au moins 24 heures avant l'intervention et ne doivent pas prendre de comprimés APO-HYDROmorphone immédiatement après l'intervention.

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique et passer de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par APO-HYDROmorphone doit être poursuivi après le rétablissement postopératoire du patient, il faut déterminer une nouvelle posologie qui répond aux nouveaux besoins du patient en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être pris en charge conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (p. ex., un anesthésiste).

Il a été démontré que l'HYDROmorphone et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, en particulier après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Il faut surveiller attentivement les patients recevant des opioïdes après une intervention chirurgicale afin de détecter une diminution de la motilité intestinale et instaurer un traitement de soutien standard, le cas échéant.

Les comprimés APO-HYDROmorphone ne doivent pas être administrés peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale à moins que le patient soit ambulatoire et que ses fonctions gastro-intestinales soient normales.

Systeme rénal

En présence d'insuffisance rénale, la pharmacocinétique de l'HYDROmorphone est altérée

après l'administration orale d'une dose unique d'HYDROMORPHONE à 4 mg (comprimés de 2 mg d'HYDROMORPHONE à libération immédiate). L'exposition moyenne à l'HYDROMORPHONE (C_{max} et $ASC_{0-\mu}$) est deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($Cl_{cr} = 40$ à 60 mL/min) et quatre fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) que chez les sujets dont la fonction rénale est normale ($Cl_{cr} > 80$ mL/min). De plus, il semble que chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'HYDROMORPHONE soit éliminée plus lentement, la demi-vie d'élimination terminale étant plus longue (40 heures) que chez les patients dont la fonction rénale est normale (15 heures). Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés durant l'ajustement posologique (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

L'utilisation prolongée d'opioïdes pourrait être associée à certains symptômes comme l'infertilité.

- **Fonction sexuelle**

L'administration prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido et un dysfonctionnement érectile (voir [8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché, Déficience androgénique](#)).

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la 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 des opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO_2) 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 nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 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, le risque est plus élevé 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 et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis puisque chez ces patients, la pharmacocinétique ou la clairance du médicament peuvent être différentes de celles observées chez les patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement de la dose appropriés d'APO-HYDROmorphone sont essentiels pour diminuer le risque de dépression respiratoire (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement posologique](#)). Une surestimation de la dose d'APO-HYDROmorphone, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Chez ces patients, l'utilisation d'un analgésique non opioïde doit être envisagée, si possible (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme les syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil). L'utilisation d'opioïdes accroît le risque d'ACS de manière proportionnelle à la dose. 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. Chez ces patients, on doit envisager la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde s'il y a lieu, en employant les meilleures pratiques de réduction progressive des doses d'opioïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#), et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que 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 et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'APO-HYDROmorphone 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. L'utilisation d'APO-HYDROmorphone est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

Groupes vulnérables : L'HYDROmorphone doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents de surconsommation d'alcool ou de toxicomanie, et la posologie doit être réduite chez les patients âgés ou affaiblis et ceux présentant une réduction grave de la fonction hépatique, pulmonaire ou rénale, une dépression du SNC ou un coma, une pression

intracrânienne élevée, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxoœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

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 le médicament peut causer un spasme du sphincter d'Oddi.

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée chez l'humain. APO-HYDROMORPHONE traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation prolongée d'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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes](#) et [8.5 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

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, APO-HYDROMORPHONE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent ainsi que pendant le travail et l'accouchement. 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 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 ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou durant le travail ni chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques comprennent la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et l'apnée et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

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

Sédation : La sédation est un effet indésirable fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui en prennent pour la première fois. La sédation peut également s'expliquer en partie par le soulagement de la douleur persistante qui 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 dose d'opioïde doit être réduite et les autres causes possibles de sédation doivent être recherchées, par exemple : administration concomitante d'un agent dépresseur du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases au cerveau, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter à nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis, et ils peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire qui se produit fréquemment à l'instauration d'un traitement par des analgésiques opioïdes; elles seraient dues à l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, à la stimulation du système vestibulaire et au ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par l'analgésique opioïde. Quand on instaure un traitement opioïde prolongé pour le soulagement de la douleur chronique, on doit envisager de prescrire

systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait comprendre la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction posologique peuvent être dues à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent s'accompagner d'autres symptômes, dont l'anorexie, la satiété précoce, les vomissements et la sensation de plénitude gastrique. Ces symptômes répondent au traitement chronique par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base régulière. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé par des opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

8.2 Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours de l'administration d'analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés au cours des études cliniques portant sur chlorhydrate d'HYDROMORPHONE ainsi que ceux signalés pendant la pharmacovigilance en lien avec l'HYDROMORPHONE. Ces effets indésirables sont classés par système organique et par fréquence selon les définitions suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données recueillies).

Troubles du système immunitaire :

Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques et réactions d'hypersensibilité (y compris œdème oropharyngé)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : perte d'appétit

Troubles psychiatriques :

Fréquents : anxiété, état confusionnel, insomnie, humeur euphorique, dysphorie

Peu fréquents : agitation, dépression, hallucinations, cauchemars, changements d'humeur

Fréquence inconnue : dépendance au médicament, nervosité, désorientation

Troubles du système nerveux :

Très fréquents : étourdissements, somnolence, sédation

Fréquents : céphalées

Peu fréquents : myoclonie, paresthésie, tremblements, présyncope

Rares : léthargie

Fréquence inconnue : convulsions, dyskinésie, hyperalgésie, syncope, augmentation de la pression intracrânienne, nystagmus, syndrome d'apnée centrale du sommeil

Troubles oculaires :

Peu fréquents : déficience visuelle

Fréquence inconnue : vision trouble, myosis, diplopie

Troubles cardiaques :

Rares : bradycardie, palpitations, tachycardie

Troubles vasculaires :

Très fréquents : bouffées vasomotrices

Peu fréquents : hypotension

Fréquence inconnue : hypertension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : dyspnée

Rares : dépression respiratoire

Fréquence inconnue : bronchospasme, laryngospasme

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : constipation, nausées

Fréquents : douleur abdominale, sécheresse de la bouche, vomissements

Peu fréquents : diarrhée, dysgueusie

Fréquence inconnue : iléus paralytique

Troubles hépatiques et biliaires :

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : colique biliaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : prurit, hyperhidrose

Peu fréquents : éruption cutanée

Fréquence inconnue : urticaire

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Fréquents : contractions musculaires involontaires

Fréquence inconnue : rigidité musculaire

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : rétention urinaire, retard de la miction

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Peu fréquents : dysfonction érectile

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Fréquents : asthénie, réaction au point d'injection, faiblesse

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

Fréquence inconnue : tolérance au médicament, frissons, syndrome de sevrage néonatal, sensation étrange

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les réactions indésirables qui suivent ont été rapportées après la mise en marché de l'HYDROMORPHONE. Puisque ces réactions indésirables sont rapportées sur une base volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sérotoninergiques.

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance surrénalienne](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Système endocrinien](#)).

Anaphylaxie : Des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec des ingrédients contenus dans APO-HYDROMORPHONE.

Déficience androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique entraînant une déficience androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficience androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont également été rapportés chez des patientes recevant de l'HYDROMORPHONE après sa mise en marché (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 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 [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).
- Réserver la prescription concomitante d'APO-HYDROmorphone 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.
- L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des gabapentinoïdes (comme la gabapentine et la prégabaline) et le baclofène accroît le risque de surdose d'opioïdes, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.
- 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 est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir [2 CONTRE- INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine oxydase \[IMAO\]](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., d'autres opioïdes, des sédatifs, des hypnotiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des tranquillisants, des myorelaxants, des anesthésiques généraux, des antipsychotiques, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques, des antiémétiques, la gabapentine, la prégabaline, le baclofène, et l'alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'administration concomitante de ces médicaments doit être réservée aux patients chez qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas. Il faut limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire. Il convient de surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [Conduite de véhicules](#)).

[et utilisation de machines](#)). APO-HYDROmorphone ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables dangereux.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Administration conjointe avec des opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste : Les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un analgésique opioïde agoniste pur comme l'HYDROmorphone. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de l'HYDROmorphone et/ou précipiter des symptômes de sevrage chez ces patients.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : Les IMAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. APO-HYDROmorphone est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Agents sérotoninergiques : L'administration concomitante d'HYDROmorphone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate d'HYDROMORPHONE possède une activité analgésique et antitussive. À de faibles doses, l'HYDROMORPHONE soulage efficacement et rapidement la douleur et entraîne habituellement peu de nausées et de vomissements.

Les analgésiques opioïdes exercent de multiples actions, mais ils produisent leurs principaux effets sur le SNC et les organes constitués de muscles lisses. Les principales actions ayant une valeur thérapeutique sont l'analgésie et la sédation. Les analgésiques opioïdes suppriment aussi le réflexe de la toux et causent une dépression respiratoire, des changements d'humeur, une torpeur, une humeur euphorique, une dysphorie, des nausées, des vomissements, une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, un myosis extrême (constriction en trou d'épingle des pupilles), une augmentation de la pression biliaire, 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 Pharmacodynamie

Lorsque l'HYDROMORPHONE est administrée par voie parentérale, son action analgésique se manifeste généralement en l'espace de cinq minutes. Lorsque le chlorhydrate d'HYDROMORPHONE est administré par voie orale, le délai d'action est légèrement plus long, une analgésie mesurable étant observée dans les 30 minutes. Lorsque les patients s'endorment après l'administration d'HYDROMORPHONE, le sommeil est généralement attribuable au soulagement de la douleur et non à un effet hypnotique.

Le rapport estimé de la puissance analgésique relative entre l'HYDROMORPHONE administrée par voie parentérale et la morphine, déterminé au cours d'études portant sur la douleur aiguë et menées chez des hommes, variait d'environ 7:1 à 11:1. De plus, l'HYDROMORPHONE est mieux absorbée que la morphine après une administration par voie orale, et l'activité résultant de son administration par voie orale correspond à environ 20 à 25 % de celle résultant de son injection par voie intramusculaire. Le pouvoir antitussif de l'HYDROMORPHONE est supérieur à celui de la codéine, par unité de poids; cependant, le risque de pharmacodépendance à l'HYDROMORPHONE est également plus important que celui associé à la codéine.

Appareil cardiovasculaire : L'HYDROMORPHONE peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique sont notamment un prurit, des bouffées vasomotrices, une rougeur oculaire, une hyperhidrose et une hypotension orthostatique.

Système nerveux central : L'HYDROMORPHONE entraîne une dépression respiratoire en agissant

directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable à une diminution de la réponse des centres respiratoires du tronc cérébral à des augmentations de la tension de CO₂ et à la stimulation électrique.

L'HYDROMorphone a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester à des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

L'HYDROMorphone entraîne un myosis, même dans l'obscurité totale. Les pupilles en pointe d'aiguille (micropupilles) sont un signe de surdose narcotique, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions ponto-cérébelleuses d'origine hémorragique ou ischémique peuvent donner des résultats semblables). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis avec hypoxie dans le contexte d'une surdose d'HYDROMorphone.

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

Appareil digestif et autres muscles lisses : L'HYDROMorphone cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre 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 causer des spasmes biliaires.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Après son administration par voie orale, l'HYDROMorphone est absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Distribution :

Après son administration par voie intraveineuse à des volontaires en santé, la demi-vie ($T_{1/2}$) moyenne d'élimination de l'HYDROMorphone était de 2,65 +/- 0,88 heures. Le volume moyen

de distribution était de 91,5 litres, ce qui suggère une capture tissulaire importante. L'HYDROmorphone est rapidement retirée de la circulation sanguine et distribuée dans les muscles squelettiques, les reins, le foie, le tractus intestinal, les poumons, la rate et le cerveau. L'HYDROmorphone traverse aussi la membrane placentaire.

Métabolisme :

Chez des volontaires humains en bonne santé, l'HYDROmorphone est principalement métabolisée par le foie.

Élimination :

L'HYDROmorphone est excrétée dans les urines, principalement en un glycuconjugué, avec de petites quantités de la molécule mère et de faibles quantités de métabolites 6-hydroxylés de réduction. L'activité pharmacologique de ce métabolite et des autres métabolites de l'HYDROmorphone chez l'homme est inconnue.

Populations et pathologies particulières

- **Enfants :** HYDROmorphone n'a pas été étudié chez les enfants; son administration n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées :** 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 graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexe :** Pas de données disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- **Entreposage :**
Ranger les comprimés de chlorhydrate d'APO-HYDROmorphone à température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. À l'abri de la lumière.
- **Élimination:**
APO-HYDROmorphone 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. APO-HYDROmorphone non utilisé ou périmé doit être éliminé de façon adéquate dès qu'il n'est plus nécessaire pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de

compagnie. APO-HYDROmorphone 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 il sera éliminé de façon sécuritaire.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

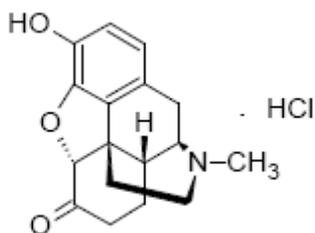
L'HYDROmorphone est un congénère semi-synthétique de la morphine, de structure différente de celle de la morphine, avec un oxygène remplaçant le groupe 6-hydroxyle et l'hydrogénation de la double liaison 7-8 de la molécule de morphine.

Dénomination internationale : Chlorhydrate d'HYDROmorphone

Nom chimique : 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₁₇H₁₉NO₃ · HCl / 321,8 g/mol

Structure moléculaire :



Caractéristiques du produit

Description : Poudre allant de blanc à blanc cassé.

pH : La solubilité du chlorhydrate d'HYDROmorphone est supérieure à 10 mg/mL, dans la fourchette physiologique du pH.

Solvant	pH final	Solubilité (mg/mL)	Dose la plus élevée (8 mg) / Solubilité (mL)
Eau	5,8	>10	<0,8
0,1N HCl, pH 1,2	1,3	>10	<0,8
0,05M Tampon de phosphate (pH 2,5)	2,5	>10	<0,8
0,05M Tampon de phosphate (pH 4,5)	4,5	>10	<0,8
0,05M Tampon de phosphate (pH 6,8)	6,7	>10	<0,8

Solvant	pH final	Solubilité (mg/mL)	Dose la plus élevée (8 mg) / Solubilité (mL)
0,05M Tampon de phosphate (pH 7,5)	7,3	>10	<0,8

Point de fusion : 305 à 310 °C

pKa : 8,2 (20 °C)

Solubilité : Extrêmement soluble dans l'eau; peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Étude de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-HYDROmorphone comprimés 8 mg (Apotex Inc.) et ^NDILAUDID® comprimés 8 mg (Abbott Laboratories Ltd.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 18 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

chlorhydrate d'HYDROmorphone (1 x 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude¹	Substance de référence²	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	14378,2 14547,8 (18,4)	14253,2 14481,6 (14,5)	100,9	96,2 - 105,7
ASC _I (pg·h/mL)	16596,5 16902,2 (18,2)	15518,8 15592,6 (13,1)	106,9	98,4 - 116,2
C _{max} (pg/mL)	5895,4 6489,4 (44,5)	5378,0 5814,3 (38,0)	109,6	93,4 - 128,7
T _{max} ³ (h)	0,50 (0,33 - 0,83)	0,58 (0,16 - 1,00)		
T _½ ⁴ (h)	10,48 (32,19)	8,84 (34,48)		

¹ APO-HYDROmorphone (sous forme de chlorhydrate d'HYDROmorphone) comprimés, 8 mg (Apotex Inc.)

² ^NDILAUDID® (sous forme de chlorhydrate d'HYDROmorphone) comprimés, 8 mg (Abbott Laboratories Ltd.)

³ Exprimé sous forme de médiane (fourchette) seulement

⁴ Moyenne arithmétique (CV %) seulement

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^NDILAUDID®, (comprimés de chlorhydrate d'HYDROmorphone analgésique opiacé en comprimés de 1 mg, 2 mg, 4 mg et 8 mg, chlorhydrate d'HYDROmorphone solution stérile pour injection 2 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 273917, Monographie de produit, Purdue Pharma. (29 août 2023)

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^NApo-HYDROmorphone

Comprimés de chlorhydrate d'HYDROmorphone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-HYDROmorphone** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-HYDROmorphone** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez APO-HYDROmorphone comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de dépendance, d'abus et de mésusage des opioïdes, il est conseillé de communiquer avec votre prescripteur (p. ex., votre professionnel de la santé).
- Vous devez avaler les comprimés APO-HYDROmorphone entiers. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés APO-HYDROmorphone, car cela peut être dangereux et entraîner un trouble grave ou la mort.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez APO-HYDROmorphone, 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.
- Vous ne devez jamais donner APO-HYDROmorphone à quelqu'un d'autre, car cela pourrait causer sa mort. Même une dose unique d'APO-HYDROmorphone, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle. Ceci est encore plus susceptible de se produire chez les enfants et les adultes qui ne prennent pas déjà d'opioïdes sur une base régulière.
- Si vous prenez APO-HYDROmorphone alors que vous êtes enceinte, pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre enfant risque de présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance de votre enfant et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre enfant présente l'un ou l'autre des

symptômes suivants :

- il ne respire pas normalement (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide),
- il est particulièrement difficile à calmer,
- il a des tremblements (il est agité),
- il a des selles, des étournements, des bâillements ou des vomissements plus fréquents, ou il a de la fièvre,

obtenez immédiatement une aide médicale pour votre enfant.

- La prise d'APO-HYDROmorphone en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, un coma ou la mort.

Pour quoi utilise-t-on APO-HYDROmorphone?

APO-HYDROmorphone est un analgésique, un médicament utilisé pour soulager la douleur.

Comment APO-HYDROmorphone agit-il?

APO-HYDROmorphone contient de l'HYDROmorphone, un analgésique appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes et qui comprend aussi la codéine, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients d'APO-HYDROmorphone?

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate d'HYDROmorphone

Ingrédients non médicinaux : dans les comprimés : Lactose anhydre, stéarate de magnésium.

De plus, les teneurs de comprimés indiquées ci-dessous contiennent les colorants suivants :

1 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C bleu # 1

2 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium) et FD&C jaune #6 (laque d'aluminium) 35-42 %

4 mg : DC jaune #10 (laque d'aluminium)

Formes pharmaceutiques offertes :

Comprimés d'APO-HYDROmorphone de 1 mg, 2 mg, et 4 mg.

APO-HYDROmorphone ne doit pas être utilisé :

- si votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- si vous êtes allergique à l'HYDROmorphone ou à tout ingrédient contenu dans les comprimés APO-HYDROmorphone (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-HYDROmorphone?](#));

- si votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres classes d'analgésiques, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance;
- si vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- si vous souffrez de troubles cardiaques;
- si vous présentez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- si vous avez une maladie qui touche le fonctionnement de l'intestin (iléus) ou avez une douleur intense à l'abdomen;
- si vous éprouvez une augmentation de la pression dans votre crâne ou souffrez d'un traumatisme crânien;
- si vous êtes atteint ou avez des antécédents d'épilepsie (crises épileptiques);
- si vous avez une tumeur au cerveau;
- si vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique;
- si vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlylcypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- si vous devez subir une chirurgie ou une intervention ou avez subi une chirurgie au cours des 24 dernières heures;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous accouchez;
- si vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-HYDROmorphone 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 on vous a dit que vous présentez un risque de problème cardiaque ou de crises convulsives;
- 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 avez déjà souffert de troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), d'hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- si vous souffrez de troubles des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou vous accouchez;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire;

- si vous avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil);
- vous prévoyez boire de l'alcool; la consommation d'alcool pendant que vous prenez APO-HYDROmorphone peut causer des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Vous NE devez PAS consommer d'alcool pendant que vous prenez APO-HYDROmorphone;
- si vous avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Comme tous les opioïdes, APO-HYDROmorphone peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Le chlorhydrate d'HYDROmorphone peut également entraîner une toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. La tolérance signifie qu'avec le temps, une dose plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le même degré d'analgésie. Il est important de discuter avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance. Votre professionnel de la santé devrait faire preuve du même degré de prudence que pour les autres opioïdes pris par voie orale quand il vous prescrit et administre APO-HYDROmorphone. L'utilisation à long terme de ces médicaments n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas APO-HYDROmorphone 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 peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre bébé nourri au sein. Votre professionnel de la santé déterminera si les bienfaits surpassent les risques liés à l'utilisation d'APO-HYDROmorphone pour votre bébé à naître ou votre bébé nourri au sein.

Si vous êtes enceinte et vous prenez APO-HYDROmorphone, il est important de ne pas arrêter brusquement la prise de ce médicament. Si vous le faites, vous risquez de faire une fausse couche ou de mettre au monde un bébé mort-né. Votre professionnel de la santé vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser la prise d'APO-HYDROmorphone. Vous pourriez ainsi éviter des lésions graves à votre bébé à naître.

Conduite d'un véhicule 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 sur vous. APO-HYDROmorphone peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- une sensation de tête légère.

En général, ces effets peuvent se produire après la première dose ou après une augmentation de la dose.

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 professionnel de la santé peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par APO-HYDROmorphone.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : APO-HYDROmorphone peut entraîner une toxicité sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Elle peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition d'une toxicité sérotoninergique est possible si vous prenez APO-HYDROmorphone en même temps que certains antidépresseurs, médicaments contre la migraine ou relaxants musculaires.

Les symptômes de la toxicité 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 ou 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 professionnel de la santé.

Douleur aggravée : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet non recherché d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal, p. ex., une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre professionnel de la santé si vous observez un tel

changement pendant votre traitement par APO-HYDROmorphone.

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.

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation d'APO-HYDROmorphone avec les médicaments suivants peut causer des effets secondaires graves, y compris des troubles respiratoires pouvant causer la mort :

- 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. Cela pourrait entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration inhabituellement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves; ou
 - une surdose mortelle.
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression. ne prenez pas APO-HYDROmorphone si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO au cours des 14 derniers jours;
- les benzodiazépines, des médicaments utilisés pour aider à dormir ou à réduire l'anxiété (p. ex., le diazépam, le lorazépam, l'alprazolam);
- les antiépileptiques, utilisés pour traiter et prévenir les crises d'épilepsie (p. ex., la gabapentine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'oxcarbazépine et le phénobarbital);
- les médicaments utilisés pour soulager la névralgie (p. ex., la prégabaline);
- les médicaments utilisés pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le cadre d'un traitement de l'épilepsie (p. ex., la gabapentine);
- d'autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par APO-HYDROmorphone.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-HYDROmorphone :

- 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, car cela peut entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration anormalement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves; ou
 - une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence provoquée par APO-HYDROmorphone;
- les anesthésiques généraux (médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);

- les relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
- les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang);
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants);
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (comme les triptans);
- le millepertuis.

Comment prendre APO-HYDROmorphone?

APO-HYDROmorphone sous forme de comprimés ou de solution stérile pour injection doit être administré :

- généralement toutes les 4 à 6 heures, ou comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé;
- avec un grand verre d'eau.

Comprimés APO-HYDROmorphone :

Avalez le comprimé entier. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé, car cela pourrait être dangereux et pourrait causer un trouble grave ou la mort.

Dose habituelle :

La dose prescrite est personnalisée, c'est-à-dire qu'elle a été calculée juste pour vous. Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre professionnel de la santé à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose la plus faible qui permet de soulager votre douleur. Il est recommandé de prendre APO-HYDROmorphone seulement pendant 7 jours. Si vous devez prendre APO-HYDROmorphone sur une plus longue période, votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux pour réduire le risque d'effets indésirables et de surdose. Des doses plus élevées peuvent causer plus d'effets indésirables et vous exposer à un risque de surdose.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez toujours besoin d'APO-HYDROmorphone. Assurez-vous d'utiliser APO-HYDROmorphone seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si des effets secondaires se manifestent pendant que vous prenez APO-HYDROmorphone, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Arrêt du traitement :

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise d'APO-HYDROmorphone si vous le prenez depuis plus de quelques jours. Votre professionnel de la santé vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser progressivement de prendre APO-HYDROmorphone. Vous devez diminuer graduellement la dose avant de cesser complètement de prendre le médicament pour éviter l'apparition de symptômes incommodants comme :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- les nausées;
- la nervosité ou l'agitation;
- l'écoulement nasal;
- les éternuements;
- les tremblements ou les frissons;
- les crampes d'estomac;
- les battements cardiaques rapides (tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration;
- les palpitations cardiaques;
- la fièvre inexplicée;
- la faiblesse;
- les 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.

Renouvellement de votre ordonnance d'APO-HYDROmorphone :

Une nouvelle ordonnance écrite de votre professionnel de la santé est nécessaire chaque fois que vous avez épuisé votre réserve d'APO-HYDROmorphone. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

Obtenez les ordonnances pour ce médicament seulement du professionnel de la santé responsable de votre traitement. N'en demandez pas à un autre professionnel de la santé, à moins que vous ayez changé de professionnel de la santé pour le traitement de votre douleur.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-HYDROmorphone, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les signes d'une surdose peuvent comprendre :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-HYDROmorphone?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles d'APO-HYDROmorphone. 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 :

- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissements;
- nausées, vomissements ou perte d'appétit;
- sécheresse de la bouche;
- maux de tête;
- problèmes de vision;
- faiblesse, manque de coordination des mouvements musculaires;
- manque de force musculaire;
- démangeaisons;
- sensation de tête légère;
- transpiration;
- constipation;
- confusion;
- anxiété;
- douleur abdominale;
- réaction au point d'injection;

- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Discutez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par APO-HYDROmorphone.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est graves	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, relâchement musculaire/faible tonicité, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : agitation ou nervosité, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

- **Garder APO-HYDROmorphone non utilisé ou périmé dans un endroit sûr afin de prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conserver les comprimés, température ambiante (de 15 °C à 30 °C), dans un endroit sec.
- **Garder APO-HYDROmorphone sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais un médicament devant un jeune enfant, car celui-ci voudra vous imiter. L'ingestion accidentelle du médicament par un enfant est dangereuse et peut être mortelle. Si un enfant prend accidentellement APO-HYDROmorphone, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

APO-HYDROmorphone ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères, où des enfants ou des animaux de compagnie pourraient le trouver. Il doit être retourné à la pharmacie où il sera éliminé de façon sécuritaire.

Pour en savoir plus sur d'APO-HYDROmorphone :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/produits>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 04 avril 2024.