

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**JURNISTA**[®]

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate d'HYDROmorphine
4, 8, 16 et 32 mg

Analgésique opioïde

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de préparation :
17 novembre 2009

Date de révision :
17 mai 2017

www.janssen.com/canada

Lieu de distribution :
Markham (Ontario)
L3R 0T5

Numéro de contrôle de la présentation : 203425

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2017 Janssen Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
CONSERVATION ET STABILITÉ	31
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	44
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	46

^NJURNISTA®

chlorhydrate d'HYDROMorphone

Comprimés à libération prolongée
4, 8, 16 et 32 mg

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg	butylhydroxytoluène, acétate de cellulose, triacétylglycérol (8, 16 et 32 mg seulement), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge (4 et 8 mg seulement), oxyde de fer jaune (4, 16 et 32 mg seulement), hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté (8, 16 et 32 mg seulement), macrogol, stéarate de magnésium, oxyde de polyéthylène, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane. JURNISTA® peut contenir des traces de métabisulfite de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMorphone) est indiqué pour la prise en charge de la douleur suffisamment sévère pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme et que cette douleur :

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

JURNISTA® n'est pas indiqué comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

Gériatrie (> 65 ans)

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients. Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de JURNISTA® n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de JURNISTA® n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROmorphone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des excipients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit;
- patients ayant subi des interventions chirurgicales et/ou présentant une maladie sous-jacente pouvant entraîner un rétrécissement du tractus gastro-intestinal, ou ayant des anses borgnes intestinales ou une obstruction gastro-intestinale;
- patients présentant un iléus, quel que soit le type;
- patients chez qui on soupçonne un abdomen aigu chirurgical (par exemple appendicite ou pancréatite aiguë);
- patients souffrant d'une douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres moyens;
- patients ayant besoin de prise en charge d'une douleur aiguë;
- patients ayant besoin de prise en charge d'une douleur périopératoire;
- patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies respiratoires ou qui sont en état de mal asthmatique;
- patients en dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés en dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire;
- patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- patients présentant une dépression grave du SNC, une pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne augmentée ou un traumatisme crânien;
- patients sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement);
- allaitement, grossesse, travail et accouchement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

Étant donné que la prise d'opioïdes présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, même aux doses recommandées, et que les risques de surdosage et de décès sont plus élevés avec les préparations opioïdes à libération prolongée, JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMORPHONE) ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou ne suffisaient pas autrement à assurer une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

JURNISTA® est un opioïde qui présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Le risque de présenter ces comportements ou ces troubles doit être évalué chez chaque patient avant que JURNISTA® ne soit prescrit et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour en déceler les signes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). JURNISTA® doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de JURNISTA®. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par JURNISTA® ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les comprimés JURNISTA® doivent être avalés entiers. Broyer, croquer ou dissoudre les comprimés JURNISTA® peut provoquer une libération rapide et par conséquent l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle de JURNISTA®, même d'une seule dose, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner un surdosage fatal de chlorhydrate d'HYDROMORPHONE (voir la sous-section Mise au rebut de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, pour obtenir les instructions sur l'élimination appropriée du produit).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée de JURNISTA® pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Généralités

JURNISTA® doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé qui ont une bonne connaissance de l'utilisation d'opioïdes puissants pour la prise en charge de la douleur chronique.

Les comprimés dosés à 16 mg ou plus sont uniquement destinés aux patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes et qui ont besoin de posologies d'HYDROmorphone équivalent à 16 mg par jour ou plus. Ces doses peuvent entraîner des conséquences médicales graves, y compris une dépression respiratoire fatale, chez les patients n'ayant pas déjà été exposés à des doses quotidiennes similaires d'opioïdes lorsqu'on remplace l'analgésique opioïde précédent par JURNISTA®.

JURNISTA® est destiné à une analgésie opioïde continue. Il est administré une fois par jour aux patients qui ont besoin d'un traitement pendant quelques jours ou plus. Étant donné qu'une préparation opioïde à libération contrôlée peut demander plus de temps pour ajuster la dose à un niveau d'analgésie suffisant chez un patient qui n'a pas l'habitude de prendre des opioïdes, il est conseillé d'ajuster la dose à l'aide d'un opioïde à libération immédiate jusqu'à ce que le patient obtienne un niveau d'analgésie satisfaisant, puis de convertir ensuite à la dose quotidienne totale appropriée de JURNISTA®.

Les patients qui ont reçu JURNISTA® doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, surtout quant aux signes de dépression respiratoire, jusqu'à obtention d'une dose d'entretien stable. Étant donné que l'alcool augmente l'effet sédatif des opioïdes, l'utilisation concomitante de JURNISTA® et d'alcool est à éviter.

Appareil digestif

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Étant donné que le comprimé JURNISTA® est indéformable et que sa forme ne subit pas de modifications notables dans le tube digestif, il faut éviter d'administrer JURNISTA® aux patients qui présentent des sténoses digestives préexistantes graves (de nature pathologique ou iatrogène : p. ex. troubles de la motilité œsophagienne, maladie inflammatoire de l'intestin grêle, syndrome de l'intestin court causé par des adhérences ou une diminution du temps de transit, antécédents de péritonite, mucoviscidose, pseudo-obstruction intestinale chronique ou diverticule de Meckel) ou aux patients atteints de dysphagie ou ayant beaucoup de mal à avaler des comprimés.

De très rares cas de symptômes d'obstruction chez des patients présentant une sténose connue ont été signalés lors de l'ingestion de médicaments en préparations indéformables à libération contrôlée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Constipation

JURNISTA® entraîne une réduction de la motilité gastro-intestinale associée à une augmentation du tonus musculaire lisse. La constipation est un effet secondaire fréquemment signalé dans le cadre d'un traitement par opioïdes. Il faut aviser les patients des mesures à prendre pour prévenir la constipation et envisager l'utilisation prophylactique de laxatifs. Il faut être particulièrement prudent chez les patients atteints de constipation chronique.

Transit gastro-intestinal

Les affections cliniques ou les produits médicaux qui entraînent un raccourcissement soudain et marqué du temps de transit gastro-intestinal peuvent conduire à une diminution de l'absorption de l'HYDROMORPHONE que contient JURNISTA® et risquent de provoquer des symptômes de sevrage chez les patients ayant une dépendance physique aux opioïdes. Il faut envisager une suppléance adéquate à l'aide d'une préparation opioïde à libération immédiate.

En raison de sa présentation à libération contrôlée, les comprimés JURNISTA® ne doivent être utilisés que chez les patients qui peuvent avaler les comprimés entiers. Le comprimé JURNISTA® est indéformable et ne subit pas de modifications notables dans le tube digestif. Les patients doivent être avisés du fait que l'enveloppe vide de JURNISTA® est excrétée dans les selles sous sa forme première.

Affections abdominales aiguës

L'administration d'opioïdes pourrait occulter le diagnostic ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës. Par conséquent, il est important de s'assurer que le patient ne présente pas d'occlusion intestinale, voire d'iléus, avant d'instaurer le traitement.

Toxicomanie, abus et mésusage

JURNISTA® est un médicament qui présente des risques d'abus ou de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, JURNISTA® doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation du risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie avant la prescription de ces médicaments. Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de déceler tout signe de mésusage ou d'abus.

Comme tous les opioïdes, JURNISTA® doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, de consommation abusive de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Dépendance/tolérance

Comme avec d'autres opioïdes, l'administration répétée de JURNISTA® pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et comporter un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. La tolérance et la dépendance physique peuvent survenir avec l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en soi des signes de troubles toxicomaniaques ou d'abus.

La dose du médicament peut être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour la prise en charge de la douleur. Des symptômes

de sevrage pourraient survenir après l'arrêt soudain du traitement ou avec l'administration d'un antagoniste des opioïdes.

Le syndrome d'abstinence ou de sevrage des opioïdes se caractérise par certains ou par l'ensemble des symptômes suivants : impatience motrice, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, frissons, horripilation, myalgie, mydriase, irritabilité, anxiété, dorsalgie, douleurs articulaires, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée ou augmentation de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque.

JURNISTA[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients alcooliques ou présentant d'autres toxicomanies, en raison d'une fréquence accrue de tolérance aux opioïdes et de dépendance psychologique observée dans ces populations de patients. En cas d'abus par voie parentérale, les excipients du comprimé peuvent entraîner des complications mortelles (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : Les analgésiques opioïdes, y compris l'HYDROMORPHONE, peuvent provoquer une hypotension grave chez une personne dont la capacité à maintenir la tension artérielle est compromise par un volume sanguin réduit ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou les anesthésiques généraux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

Endocrinien/métabolisme

JURNISTA[®] doit être administré avec prudence et à doses réduites chez les patients présentant une insuffisance corticosurrénale, un myxœdème ou une hypothyroïdie.

Appareil génito-urinaire

Comme tous les analgésiques opioïdes, JURNISTA[®] doit être administré avec prudence et à doses réduites chez les patients présentant une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée doivent recevoir une dose initiale réduite de JURNISTA[®] et doivent être étroitement surveillés. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave, il faut faire preuve d'une prudence extrême et exercer une surveillance étroite, le cas échéant (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les opioïdes peuvent provoquer une augmentation de la pression dans les voies biliaires en raison d'un spasme du sphincter d'Oddi. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de JURNISTA[®] aux patients présentant des troubles intestinaux inflammatoires ou obstructifs ou une pancréatite aiguë secondaire à une affection des voies biliaires, ainsi que chez les patients sur le point de subir une chirurgie des voies biliaires.

Système nerveux

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris l'alcool et les drogues illicites) :

JURNISTA[®] doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques agissant sur le SNC et autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, les doses et durées minimales efficaces pour les deux agents doivent être prescrites. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien et pression intracrânienne augmentée : Les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes, avec rétention de dioxyde de carbone et élévation secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, pourraient être nettement exagérés en présence d'un traumatisme crânien ou d'une pression intracrânienne accrue. Les opioïdes ont des effets qui pourraient occulter des signes neurologiques de nouvelles augmentations de la pression intracrânienne chez les patients ayant subi un traumatisme crânien. JURNISTA[®] ne doit être administré dans de telles circonstances que si le traitement est considéré comme essentiel et dans ce cas, une prudence extrême est nécessaire; il est contre-indiqué chez les patients présentant une pression céphalorachidienne ou intracrânienne augmentée ou un traumatisme crânien (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse pourrait entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes présente les caractéristiques suivantes : irritabilité, hyperactivité et rythme du sommeil perturbé, cris aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date de la dernière prise et de la quantité utilisée lors de la dernière dose prise par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de JURNISTA[®] est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

JURNISTA[®] est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur périopératoire. Dans le cas d'une chordotomie programmée ou d'autres interventions visant à soulager la douleur, les

patients ne doivent pas être traités par JURNISTA[®] dans les 24 heures qui précèdent et les 24 heures qui suivent l'intervention chirurgicale. Par la suite, s'il faut poursuivre le traitement par JURNISTA[®] après le rétablissement postopératoire du patient, il faut utiliser une nouvelle posologie correspondant aux nouveaux besoins analgésiques. Le risque de survenue de symptômes de sevrage chez des patients ayant une tolérance aux opioïdes doit être géré selon la situation clinique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

L'administration d'analgésiques dans la période périopératoire doit être prise en charge par des fournisseurs de soins de santé ayant une formation et une expérience adéquates (p. ex. un anesthésiste).

Déficit psychomoteur

L'HYDROMORPHONE peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires aux tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement vrai au début du traitement, après une augmentation de la dose ou après un changement de préparation. Il faut aviser les patients de ne pas conduire un véhicule ni utiliser des machines s'ils n'ont pas acquis une tolérance aux effets de JURNISTA[®].

Fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, il faut administrer une dose réduite de JURNISTA[®] au départ et exercer une surveillance étroite pendant l'ajustement de la dose. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on devrait également envisager d'augmenter l'intervalle entre les prises; il faudrait de plus surveiller ces patients pendant le traitement d'entretien pour déceler tout effet indésirable lié aux opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils étaient utilisés de la manière recommandée. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire engendrée par la prise d'un opioïde pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) due à la dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes peut accentuer l'effet sédatif des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir à n'importe quel moment pendant l'utilisation de JURNISTA[®], le risque est le plus élevé pendant l'instauration du traitement ou après 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 JURNISTA[®] et à la suite d'une augmentation de la dose.

La douleur intense antagonise les effets déprimeurs respiratoires des opioïdes. Toutefois, si la douleur diminue brusquement, ces effets pourraient alors se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir des interventions anesthésiques régionales ou autres blocages des voies de transmission de la douleur ne doivent pas recevoir JURNISTA[®] dans les 24 heures précédant ou

suivant l'intervention. L'administration concomitante d'HYDROMORPHONE avec d'autres analgésiques opioïdes est associée à une augmentation du risque d'insuffisance respiratoire. Ainsi, il est important de réduire la dose d'HYDROMORPHONE lorsque d'autres analgésiques opioïdes sont administrés de façon concomitante.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de JURNISTA® sont essentiels pour réduire le risque de dépression respiratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez les patients qui prenaient un autre opioïde, la surestimation de la dose de JURNISTA® lors du passage d'un autre opioïde à JURNISTA® peut entraîner un surdosage fatal à la première dose.

Sensibilité/résistance

Intolérance au galactose

Le lactose est un ingrédient non médicinal de JURNISTA®. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose (galactosémie ou malabsorption glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

Allergie aux sulfites

JURNISTA® peut contenir des traces de métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible de causer chez certaines personnes sensibles des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques potentiellement mortels ou moins graves. La prévalence globale de sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue et probablement faible. On observe plus fréquemment une sensibilité aux sulfites chez les personnes asthmatiques que non asthmatiques.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une feuille de renseignements destinée au patient est incluse dans l'emballage des comprimés JURNISTA® délivré au patient.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui prennent JURNISTA® :

1. Il faut informer les patients que l'ingestion accidentelle de JURNISTA® ou son utilisation par des individus autres que la personne désignée sur l'ordonnance d'origine (y compris les enfants) peuvent entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. Il faut informer les patients que JURNISTA® contient de l'HYDROMORPHONE, un analgésique opioïde.
3. Il faut informer les patients qu'il faut prendre JURNISTA® en suivant strictement les directives. La dose de JURNISTA® ne doit pas être modifiée sans d'abord consulter un médecin ou un autre professionnel de la santé.
4. Le comprimé JURNISTA® doit être avalé entier (et non broyé, divisé ou croqué) en raison du risque de surdose d'HYDROMORPHONE à issue fatale.

5. Les patients ne doivent pas prendre JURNISTA[®] avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants) en raison de la possibilité d'effets additifs dangereux pouvant entraîner des suites graves ou la mort.
6. Il faut informer les patients qu'il faut consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou vont prendre d'autres médicaments en même temps que JURNISTA[®].
7. Il faut informer les patients que lorsqu'on prend JURNISTA[®], il ne faut pas en cesser la prise sans envisager d'en diminuer progressivement la dose plutôt que de l'arrêter brusquement, car il existe un risque de symptômes de sevrage.
8. Il faut informer les patients des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent survenir pendant la prise de JURNISTA[®], à savoir : constipation, nausées, vomissements, somnolence, maux de tête et étourdissements.
9. Il faut informer les patients que JURNISTA[®] peut causer une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère et qu'il peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires aux tâches comportant des risques, telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Il faut conseiller aux patients qui débutent avec JURNISTA[®], ou dont la dose a été modifiée, d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines à moins d'avoir acquis une tolérance aux effets de JURNISTA[®].
10. Comme avec les autres opioïdes, il faut informer les patients prenant JURNISTA[®] de la possibilité d'une constipation; il faut les conseiller sur des moyens de prévenir la constipation et penser à l'utilisation prophylactique de laxatifs.
11. Il faut informer les patients qu'il existe un potentiel d'abus avec JURNISTA[®] et qu'il faut prendre des mesures de protection contre le vol et le mésusage.
12. Il faut informer les patients que JURNISTA[®] ne doit jamais être donné à quiconque autre que la personne à laquelle l'ordonnance était destinée.
13. Il faut informer les patients que JURNISTA[®], aux doses de 16 mg ou plus, est réservé aux patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes**).

JURNISTA[®] est contre-indiqué pendant la grossesse, le travail ou l'accouchement en raison d'une diminution de la contractilité utérine et d'un risque de dépression respiratoire néonatale. Aucune donnée clinique sur les femmes enceintes exposées à JURNISTA[®] n'est disponible. Bien que les études menées sur les rats et les lapins n'aient révélé aucun effet tératogène, on a observé

une toxicité pour la reproduction.

Il a été démontré que l'HYDROMORPHONE traversait la barrière placentaire chez les animaux de laboratoire. Chez les êtres humains, le risque tératogène potentiel associé à l'utilisation de l'HYDROMORPHONE ou d'autres opiacés pendant la grossesse est inconnu. Des symptômes de sevrage pourraient se manifester chez les nouveau-nés de femmes recevant un traitement opioïde chronique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : Des études précliniques ont montré que l'HYDROMORPHONE peut être décelée dans le lait de rates allaitantes. De faibles concentrations d'HYDROMORPHONE ou d'autres analgésiques opioïdes ont été décelées dans le lait humain lors des études cliniques. JURNISTA[®] ne doit pas être utilisé lors de l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de JURNISTA[®] chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité de JURNISTA[®] chez les enfants n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables au niveau du système nerveux central (SNC). L'utilisation concomitante d'autres médicaments, en particulier d'antidépresseurs tricycliques, augmente le risque de confusion et de constipation. On constate souvent des troubles de la prostate et des voies urinaires chez les personnes âgées, ce qui contribue à accroître le risque de rétention urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les réactions indésirables le plus fréquemment associées à JURNISTA[®] (chlorhydrate d'HYDROMORPHONE) ont été des manifestations gastro-intestinales liées aux opioïdes telles que constipation, nausées et vomissements, ainsi que des manifestations liées aux opioïdes touchant le système nerveux, telles que somnolence, céphalées et étourdissements.

L'effet indésirable le plus grave associé au traitement opioïde est la dépression respiratoire. L'utilisation d'une dose d'opioïde supérieure au niveau de tolérance aux opioïdes du patient peut conduire à une dépression respiratoire fatale. Certains sous-groupes de patients pourraient être plus susceptibles de présenter une dépression respiratoire attribuable à une surexposition, notamment les personnes âgées, affaiblies ou présentant des affections accompagnées d'hypoxie ou d'hypercapnie, chez lesquelles des doses même modérées peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de JURNISTA® a été évaluée à partir de données sur l'innocuité provenant de 13 études sur la douleur chronique. Les 13 études ont été menées auprès de patients souffrant de douleur cancéreuse et de douleur non cancéreuse, notamment de douleur d'arthrose et de lombalgie. Au total, 2 335 patients ont reçu JURNISTA® en traitement contre la douleur.

Études contrôlées par placebo

La base de données des études contrôlées par placebo sur l'innocuité de JURNISTA® comprend les données de 268 patients souffrant de lombalgie chronique, et de 981 patients souffrant de douleur d'arthrose.

Lombalgie

L'étude sur la lombalgie chronique était une étude de retrait du traitement d'une durée de 12 semaines, randomisée et contrôlée par placebo à double insu, avec posologie variable. Au total, 447 patients ont été inscrits à la phase ouverte d'ajustement posologique; 268 patients ont été randomisés dans la phase de traitement à double insu. Dans la phase ouverte, le traitement des patients a été remplacé par JURNISTA® et la posologie a été ajustée jusqu'à obtention d'une dose stable.

Au début de la phase à double insu, les patients ont été randomisés (selon un rapport 1:1) pour recevoir JURNISTA® ou un placebo à posologie correspondante, administrés quotidiennement jusqu'à 12 semaines. Les patients randomisés au placebo ont reçu JURNISTA® à des posologies en diminution progressive sur un maximum de 14 jours depuis la phase de conversion et d'ajustement vers une dose stable jusqu'au placebo.

Les taux globaux d'abandon pendant la phase à double insu étaient de 50,7 % chez les patients traités par JURNISTA® et de 67,2 % chez ceux ayant reçu le placebo. On n'a observé aucune obstruction gastro-intestinale ni dépression respiratoire.

Les événements indésirables survenus le plus souvent ($\geq 2\%$) en cours de traitement pendant la phase d'ajustement posologique ont été : constipation, diarrhée, bouche sèche, nausées, vomissements, syndrome de sevrage, fatigue, œdème périphérique, arthralgie, dorsalgie, étourdissements, céphalées, somnolence, anxiété, insomnie, hyperhidrose et prurit. Le tableau 1.1 résume les événements indésirables apparus en cours de traitement chez les patients recevant JURNISTA® et le placebo dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo sur la lombalgie.

Tableau 1.1 : Événements indésirables apparus en cours de traitement dans un essai sur JURNISTA® dans la douleur chronique chez des patients souffrant de lombalgie (fréquence ≥ 1 % et plus élevée que dans le groupe sous placebo)

	JURNISTA® % (n = 134)	Placebo % (n = 134)
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	1,5	0
Constipation	7,5	3,7
Bouche sèche	1,5	0
Nausées	9,0	7,5
Douleur dentaire	2,2	0
Vomissements	6,0	4,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Irritabilité	1,5	0
Œdème périphérique	2,2	0,7
Pyrexie	1,5	0,7
Infections et infestations		
Bronchite	1,5	0
Gastro-entérite	1,5	0
Gastro-entérite virale	1,5	0,7
Grippe	3,0	1,5
Sinusite	4,5	0,7
Infection des voies respiratoires supérieures	3,0	2,2
Infections urinaires	3,0	1,5
Investigations		
Poids abaissé	3,0	2,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	1,5	0,7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	6,0	2,2
Tuméfaction articulaire	1,5	0
Spasmes musculaires	2,2	0,7
Extrémités douloureuses	1,5	0,7
Affections du système nerveux		
Étourdissements	2,2	1,5
Hypersomnie	1,5	0
Affections psychiatriques		
Insomnie	5,2	3,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Congestion nasale	2,2	1,5
Douleur oropharyngée	1,5	0
Congestion des voies aériennes	1,5	0
Rhinorrhée	1,5	0,7
Affections vasculaires		
Hypotension	1,5	0

Douleur d'arthrose

Des sujets déjà utilisateurs d'opioïdes et des sujets qui n'en avaient jamais pris ont été inclus dans l'étude contrôlée par placebo portant sur la douleur d'arthrose. Ceux qui utilisaient déjà des opioïdes recevaient une dose quotidienne d'équivalent morphine < 40 mg. Tous les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une dose fixe de JURNISTA® (8 ou 16 mg) et aucun ajustement de la dose n'a été permis. Globalement, les taux d'abandon ont été de 43,7 % (145/332 patients) dans le groupe placebo, de 50,8 % (162/319 patients) dans le groupe recevant la dose de 8 mg et de 61,2 % (202/330 patients) dans le groupe recevant la dose de 16 mg. Les

événements indésirables ont été la principale raison justifiant l'abandon du traitement actif, tandis que l'absence d'analgésie a été la principale raison de l'abandon du traitement par le placebo. Les événements indésirables ayant entraîné l'abandon du médicament actif à l'étude ont été le plus souvent des manifestations généralement associées aux opioïdes, à savoir la constipation, les nausées, la somnolence, les étourdissements et les céphalées. Aucun décès n'a eu lieu pendant l'étude ni dans les 30 jours suivant la fin des traitements à l'étude. Le tableau 1.2 résume les événements indésirables apparus en cours de traitement chez les patients sous JURNISTA® ou sous placebo dans l'étude contrôlée par placebo portant sur la douleur d'arthrose.

Tableau 1.2 : Événements indésirables apparus en cours de traitement dans un essai sur JURNISTA® dans la douleur chronique chez des patients souffrant de douleur d'arthrose (fréquence ≥ 1 % et plus élevée que dans le groupe sous placebo)

	JURNISTA® % (n = 649)	Placebo % (n = 332)
Affections cardiaques		
Palpitations	1,1	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	1,5	0,6
Affections gastro-intestinales		
Constipation	44,1	11,7
Nausées	33,3	9,6
Vomissements	10,3	2,1
Bouche sèche	5,7	2,7
Dyspepsie	2,2	1,5
Douleur abdominale	3,5	1,5
Flatulence	1,5	1,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	8,0	2,4
Œdème	2,2	1,8
Pyrexie	1,1	0
Infections et infestations		
Grippe	2,8	2,4
Gastro-entérite virale	2,3	0,9
Infection urinaire	1,5	0,6
Infection virale	1,5	0,3
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Contusion	1,1	0,9
Investigations		
Poids abaissé	1,4	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	2,5	0,6
Anorexie	1,8	0,3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2,9	2,1
Affections du système nerveux		
Céphalées	12,9	11,4
Somnolence	15,7	4,8
Étourdissements	12,6	6,0
Léthargie	1,7	0
Paresthésie	1,1	0,9
Tremblements	1,2	0,6
Affections psychiatriques		
Insomnie	4,8	3,3
Anxiété	2,6	0,9
Dépression	1,5	0,3
Irritabilité	1,1	0,3
Diminution de la libido	1,2	0

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	1,8	0,6
Dyspnée	1,4	0,6
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	11,2	2,4
Hyperhidrose	2,8	0
Éruption cutanée	2,0	0,6
Affections vasculaires		
Bouffée congestive	1,1	0

Toutes les études cliniques

Les effets indésirables ci-dessous se sont manifestés en cours de traitement et ont été identifiés avant la commercialisation à partir du regroupement des données sur l'innocuité provenant de l'ensemble des 13 études. Des 2 335 patients ayant reçu JURNISTA[®], 420 ont été traités pendant un minimum de six mois, tandis que 141 patients ont reçu JURNISTA[®] pendant plus de 12 mois.

Au total, 64 décès ont été signalés dans le cadre des 13 études, pendant ou après le traitement par JURNISTA[®]. Parmi ces décès, 58 ont été attribués à un cancer et six ont été associés à d'autres affections (arrêt cardiaque chez deux patients et sepsis, insuffisance respiratoire/déshydratation, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque congestive, chacun chez un patient). On a considéré que tous ces décès étaient non liés ou vraisemblablement non liés au traitement médicamenteux.

Une dépression respiratoire a été signalée chez un patient souffrant de douleur cancéreuse. Ce cas, qui s'est produit au jour 263 du traitement par JURNISTA[®], a été considéré comme d'intensité légère et lié hors de tout doute au traitement médicamenteux, mais il n'a pas été nécessaire d'arrêter le traitement par JURNISTA[®]. Six événements obstructifs gastro-intestinaux ont été signalés : obstruction de l'intestin grêle chez deux patients; et obstruction intestinale, fécalome, bézoard et obstruction du défilé gastrique, chacun chez un patient. Tous ces événements se sont produits en présence d'affections prédisposantes (à savoir rétrécissement gastro-intestinal pathologique ou iatrogène, maladie de Crohn, cancer du côlon, résection du côlon, côlon tortueux, antécédents d'obstruction intestinale, chirurgie de la vésicule biliaire, ulcère gastrique, vagotomie, antrectomie, pyloroplastie et constipation chronique avec abus chronique de laxatifs). Pour le bézoard et le fécalome, il n'y avait aucun signe d'enveloppes OROS[®] dans la matière agglomérée.

Les effets indésirables les plus fréquents apparus en cours de traitement avec JURNISTA[®] ont été des événements gastro-intestinaux liés aux opioïdes, tels que constipation, nausées et vomissements, ainsi que des événements liés aux opioïdes touchant le système nerveux, tels que somnolence, céphalées et étourdissements. Le profil d'innocuité de JURNISTA[®] correspond bien à celui des autres opioïdes puissants.

Effets indésirables apparus en cours de traitement dans le cadre des essais cliniques

Les effets indésirables qui se sont manifestés en cours de traitement dans le cadre des 13 études sur JURNISTA[®] menées sur des patients souffrant de douleur chronique sont énumérés ci-après :

Tableau 1.3 : Effets indésirables apparus en cours de traitement

Classe de systèmes-organes	Effets indésirables apparus en cours de traitement			
	Fréquence			
	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % à < 10 %)	Peu fréquent (≥ 0,1 % à 1 %)	Rare (≥ 0,01 % à 0,1 %)
Affections cardiaques		tachycardie	palpitations, extrasystoles	bradycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	acouphènes	
Affections endocriniennes				hypogonadisme
Affections oculaires		vision trouble	diplopie, sécheresse oculaire	myosis
Affections gastro-intestinales	constipation, nausées, vomissements	diarrhée, douleur abdominale, bouche sèche, dyspepsie, dysphagie, flatulence	hématochézie, distension abdominale, hémorroïdes, selles anormales, obstruction intestinale, diverticulite, éructation, trouble de la motilité gastro-intestinale, perforation du gros intestin	fissure anale, bézoard, duodénite, iléus, trouble de la vidange gastrique, défécation douloureuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	œdème, pyrexie, douleur, gêne thoracique, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux	malaise, sensation anormale, sensation d'agitation, difficulté à marcher, gueule de bois	sensation d'ébriété, sensation de chaud et de froid, hypothermie
Infections et infestations			gastro-entérite, diverticulite	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute, contusion	surdosage	
Investigations		poids abaissé	saturation en oxygène diminuée, kaliémie diminuée, enzymes hépatiques augmentées, amylasémie augmentée	testostéronémie diminuée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie, déshydratation	rétenion liquidienne, appétit augmenté, hyperuricémie	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		spasmes musculaires, dorsalgie, arthralgie, douleur dans un membre	myalgie	

Classe de systèmes-organes	Effets indésirables apparus en cours de traitement			
	Fréquence			
	Très fréquent (≥ 10 %)	Fréquent (≥ 1 % à < 10 %)	Peu fréquent (≥ 0,1 % à 1 %)	Rare (≥ 0,01 % à 0,1 %)
Affections du système nerveux	somnolence, céphalées, étourdissements	hypoesthésie, paresthésie, tremblements, sédation, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, dysgueusie	dysarthrie, syncope, trouble de l'équilibre, coordination anormale, diminution du niveau de conscience, hyperesthésie, dyskinésie, myoclonie, encéphalopathie, trouble cognitif, hyperactivité psychomotrice, crises épileptiques/convulsions	hyperréflexie
Affections psychiatriques		insomnie, anxiété, dépression, état confusionnel, nervosité, rêves anormaux, impatience motrice, hallucinations, trouble de l'humeur	diminution de la libido, crise de panique, humeur euphorique, indolence, paranoïa, agressivité, pleurs, idées suicidaires	dysphorie
Affections du rein et des voies urinaires		dysurie, rétention urinaire	pollakiurie, hésitation mictionnelle, trouble mictionnel	
Affections des organes de reproduction et du sein			dysérection, dysfonction sexuelle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée	rhinorrhée, hypoxie, détresse respiratoire, bronchospasme, hyperventilation, étouffements	dépression respiratoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, hyperhidrose, éruption cutanée	érythème	
Affections vasculaires		bouffée congestive, hypertension	hypotension	

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Depuis la commercialisation, des effets indésirables tels qu'angio-œdème, urticaire et hypersensibilité ont été très rarement signalés. Des cas de reflux gastro-oesophagien aggravé, de maladie semblable à la grippe, de sensation de brûlure cutanée et de trouble du sommeil ont également été rapportés après la commercialisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le faible taux de liaison de l'HYDROMORPHONE aux protéines plasmatiques humaines (moins de 30 %) rend peu probable les interactions médicamenteuses liées au déplacement des protéines.

Les données *in vitro* et *in vivo* laissent à penser que l'HYDROMORPHONE en pratique clinique est peu susceptible de modérer l'activité du CYP450 hépatique chez l'être humain. Le métabolisme de l'HYDROMORPHONE passe principalement par la conjugaison avec l'acide glucuronique comme effet de premier passage, sans métabolites actifs identifiés et peu de risque d'interaction médicamenteuse au niveau des enzymes métabolisantes.

Interactions médicament-médicament

Dépresseurs de SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites

Les dépresseurs du SNC, tels que d'autres opioïdes et les anesthésiques généraux, benzodiazépines, sédatifs, hypnotiques, barbituriques, phénothiazines, d'autres antipsychotiques et le glutéthimide, pourraient accroître les effets dépresseurs de l'HYDROMORPHONE.

L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut provoquer des effets dépresseurs additifs et une dépression respiratoire. De plus, il peut se produire une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort. Les antihistaminiques à base de pyrazolidone, les bêta-bloquants, l'alcool et les drogues illicites peuvent aussi accroître les effets dépresseurs de l'HYDROMORPHONE. Lorsque le traitement d'association avec ces médicaments est indiqué, la dose d'un ou des deux agents doit être réduite.

JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMORPHONE), comme d'autres opioïdes, peut accroître l'action de blocage neuromusculaire des myorelaxants et potentialiser une dépression respiratoire.

La consommation concomitante d'alcool est à éviter. L'alcool augmente l'effet sédatif de l'HYDROMORPHONE.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) peuvent provoquer une excitation ou une dépression du SNC, une hypotension ou une hypertension s'ils sont administrés en concomitance avec des opioïdes. JURNISTA® est contre-indiqué chez les patients traités par des IMAO ou pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement. Les IMAO (y compris la procarbazine) ne devraient pas être pris dans les deux semaines précédant ou suivant l'utilisation de JURNISTA®.

Analgésiques opioïdes agonistes-antagonistes mixtes

L'utilisation concomitante d'HYDROMORPHONE (un agoniste opioïde pur) et d'analgésiques opioïdes agonistes-antagonistes mixtes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) pourrait conduire à une réduction de l'effet analgésique par blocage compétitif des récepteurs, et entraîner ainsi un risque de symptômes de sevrage. Par conséquent, ces associations ne sont pas recommandées.

Études d'interaction avec l'alcool

Les études de dissolution *in vitro* ont montré l'absence de libération massive de JURNISTA® en présence d'alcool à 4 %, à 20 % et à 40 % (% v/v) avec une exposition continue à l'alcool sur 24 heures.

L'effet de la co-administration de 240 ml d'alcool titré de 4 à 40 % sur la pharmacocinétique de l'HYDROMORPHONE libérée par un comprimé JURNISTA® à 16 mg a été évalué chez des sujets sains. La concentration maximale (C_{max}) d'HYDROMORPHONE a augmenté en moyenne de 10 à 31 % avec la co-administration d'alcool. Les valeurs médianes du T_{max} étaient similaires dans tous les groupes de traitement, et aucun effet sur les valeurs de l'ASC n'a été observé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

À jeun, la co-administration de 240 ml d'alcool à 4 %, à 20 % et à 40 % (% v/v) a augmenté la C_{max} en moyenne de respectivement 17 %, 31 % et 28 % chez des sujets à jeun. La C_{max} était moins affectée après une prise alimentaire, avec des augmentations respectives de 14 %, 14 % et 10 %, . La variation de C_{max} observée correspond bien à la variabilité relevée entre les sujets lors de l'utilisation d'opioïdes à libération immédiate. Le T_{max} médian en la présence ou l'absence d'alcool demeure entre 12 et 16 heures. Aucun effet n'a été constaté sur les valeurs de l'ASC, que ce soit à jeun ou après une prise alimentaire. Grâce à la technologie OROS® de JURNISTA®, les propriétés de libération prolongée de JURNISTA® se maintiennent en présence d'alcool. Cependant, la consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Interactions médicament-aliment

Aucun effet sur la pharmacocinétique de JURNISTA® n'a été observé lors de la prise d'un repas riche en matières grasses. On peut prendre JURNISTA® avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interaction médicament-plante médicinale.

Effets du médicament sur les examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec des essais de laboratoire.

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

JURNISTA®(chlorhydrate d'HYDROMorphone) ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou ne suffisaient pas autrement à assurer une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).

Les comprimés JURNISTA® doivent être avalés entiers. Broyer, croquer ou dissoudre les comprimés JURNISTA® peut provoquer une libération rapide et par conséquent l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate d'HYDROMorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

- L'administration sûre et efficace de JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMorphone) chez les patients aux prises avec la douleur dépend de l'évaluation approfondie du patient. La nature de la douleur ainsi que les antécédents médicaux et d'usage d'analgésie du patient auront un effet sur le choix de la dose. En raison de la variabilité des réponses aux opioïdes observées d'un individu à l'autre, il est recommandé que tous les patients commencent par la plus faible dose possible de traitement opioïde et que la posologie soit ajustée jusqu'à la dose qui offre une analgésie suffisante en tenant compte d'une incidence acceptable d'effets indésirables. La plus petite augmentation de la dose de JURNISTA® est de 4 mg.
- **Les comprimés dosés à 16 mg et plus sont uniquement destinés aux patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes et ayant besoin de doses équivalent à 16 mg d'HYDROMorphone par jour ou plus. Ces doses peuvent entraîner des conséquences médicales graves, y compris une dépression respiratoire fatale, chez les patients n'ayant jamais été exposés à de telles doses quotidiennes d'opioïdes.**
- Une prophylaxie appropriée contre les effets indésirables connus doit être envisagée, par exemple la prescription d'antiémétiques pour prévenir les nausées et les vomissements ainsi qu'un régime adéquat de prise en charge intestinale pour éviter la constipation (émollients fécaux, laxatifs, etc.).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La préparation à libération contrôlée permet d'administrer JURNISTA® une fois toutes les 24 heures. Les comprimés JURNISTA® doivent être pris avec un verre d'eau approximativement à la même heure chaque jour.

Les comprimés JURNISTA® peuvent être pris avec ou sans aliments. JURNISTA® ne doit pas être pris plus d'une fois toutes les 24 heures.

Instauration de la dose

Patients ne recevant pas d'opioïdes de façon régulière

Étant donné qu'il peut falloir de 13 à 16 heures pour que JURNISTA® atteigne sa concentration maximale, il est recommandé d'instaurer le traitement avec des préparations classiques à libération immédiate (morphine ou HYDROMorphone à libération immédiate). Une fois que le

patient atteint un équilibre stable entre la maîtrise de la douleur et les effets indésirables, il peut passer à la dose quotidienne totale adéquate de JURNISTA[®].

Chez les patients qui n'ont jamais pris d'opioïdes ou qui prennent des analgésiques opioïdes faibles à petites doses intermittentes – soit moins de 40 mg/jour d'équivalent morphine orale – la dose initiale devrait être de 4 mg toutes les 24 heures. Si le médecin décide, d'après son évaluation clinique, qu'une dose initiale plus élevée est justifiée, celle-ci ne doit pas dépasser 8 mg toutes les 24 heures. Au besoin, la dose peut être augmentée ou réduite par paliers de 4 ou de 8 mg en fonction de la réponse et des besoins d'analgésie complémentaire. La dose ne doit pas être modifiée plus d'une fois tous les quatre jours (c'est-à-dire que si la première dose est administrée un lundi, une augmentation de la dose ne peut être faite avant le jeudi, soit le jour de la quatrième dose).

Patients recevant déjà des opioïdes de façon régulière

Il faut arrêter tout autre analgésique opioïde à action sur 24 heures lors de l'instauration d'un traitement par JURNISTA[®].

Chez les patients prenant actuellement des analgésiques opioïdes de façon régulière, la dose de départ de JURNISTA[®] doit être basée sur la dose quotidienne antérieure d'opioïde en se servant des rapports standard d'équivalence analgésique. Pour les opioïdes autres que la morphine, il faut d'abord évaluer la dose quotidienne totale en équivalent morphine, puis déterminer à l'aide du tableau 1.4 la dose quotidienne totale équivalente de JURNISTA[®].

Tableau 1.4 : Facteurs de multiplication pour convertir la dose quotidienne des opioïdes antérieurs en dose quotidienne de JURNISTA^{®a}

(mg/jour d'opioïde antérieur x facteur = mg/jour de JURNISTA[®])	
mg/jour d'opioïde antérieur	Facteur de multiplication pour obtenir la dose de JURNISTA[®] en mg/jour
Morphine	0,2
HYDROmorphone	1

^a Facteurs de conversion utilisés dans les essais cliniques sur JURNISTA[®]

Aucun rapport de conversion fixe n'est susceptible de répondre aux besoins de tous les patients en raison des variations entre patients et entre préparations. Par conséquent, il est conseillé de faire la conversion pour obtenir la dose de départ recommandée de JURNISTA[®], puis surveiller étroitement le patient et ajuster la dose en conséquence.

La dose quotidienne d'HYDROmorphone à libération immédiate ou les doses converties en équivalent d'HYDROmorphone doivent être arrondies à la dose de JURNISTA[®] la plus proche dont on dispose, et être administrées une fois par jour.

JURNISTA[®] peut aussi être utilisé avec des doses habituelles d'analgésiques non opioïdes et d'analgésiques adjuvants.

Individualisation posologique et maintien du traitement

Après l'instauration du traitement par JURNISTA[®], des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour obtenir chez le patient le meilleur équilibre entre le soulagement de la douleur et les effets indésirables liés aux opioïdes.

Si la douleur augmente d'intensité ou si l'analgésie est insuffisante, une augmentation graduelle de la dose peut devenir nécessaire. Afin de permettre aux effets du changement de dose de se stabiliser, il faut un intervalle minimum de quatre jours entre ajustements (par exemple, si la première dose est administrée le lundi, une augmentation de la dose ne peut être faite avant le jeudi, soit le jour de la quatrième dose). À titre indicatif, les augmentations de JURNISTA[®] devraient être de 25 % à 75 % de la dose quotidienne en cours pour chaque palier d'ajustement.

Une fois les patients stabilisés à une dose unique quotidienne de JURNISTA[®], cette dose peut être maintenue tant qu'un soulagement de la douleur est nécessaire. Le besoin continu d'un traitement opioïde ininterrompu et les ajustements du traitement doivent être réévalués périodiquement selon les besoins.

Certains patients pourraient avoir périodiquement besoin de doses d'appoint d'analgésique à courte durée d'action pour les accès de douleur. Les doses individuelles initiales d'analgésique d'appoint ne doivent en général pas dépasser 10 % à 25 % de la dose de JURNISTA[®] pour 24 heures.

Chez les enfants et les adolescents

L'utilisation de JURNISTA[®] chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité de JURNISTA[®] chez les enfants n'ont pas été étudiées.

Chez les personnes âgées

L'état de santé des patients âgés est souvent complexe. Par conséquent, le traitement par JURNISTA[®] doit être instauré avec prudence à une dose initiale réduite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de comprimés d'HYDROMORPHONE à libération immédiate, les résultats suivants ont été observés dans les études cliniques :

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 40 à 60 ml/min), l'exposition à l'HYDROMORPHONE (ASC plasmatique) était environ deux fois plus élevée que chez ceux dont la fonction rénale était normale, tandis que la demi-vie d'élimination restait inchangée.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'exposition à l'HYDROMORPHONE (ASC plasmatique) était environ quatre fois plus élevée que chez ceux dont la fonction rénale était normale, tandis que la demi-vie d'élimination était trois fois plus longue.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut donc commencer le traitement par une dose réduite de JURNISTA[®] et surveiller étroitement ces patients pendant l'ajustement posologique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il faut envisager également d'espacer l'intervalle entre les prises mais aussi surveiller ces patients pendant le traitement d'entretien pour déceler la survenue d'effets indésirables liés aux opioïdes.

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique du comprimé d'HYDROMORPHONE à libération immédiate, les résultats suivants ont été observés dans les études cliniques :

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de 7 à 9 à l'échelle Child-Pugh), l'exposition à l'HYDROMORPHONE (ASC plasmatique) ainsi que les pics plasmatiques étaient environ 4 fois plus élevés que chez les témoins en bonne santé, tandis que la demi-vie d'élimination restait inchangée.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, il faut donc commencer le traitement par une dose réduite de JURNISTA[®] et surveiller étroitement ces patients pendant l'ajustement posologique.

Arrêt du traitement

Chez les patients ayant une dépendance physique aux opioïdes et recevant l'HYDROMORPHONE quotidiennement, l'arrêt soudain du traitement par JURNISTA[®] entraînera des symptômes du syndrome de sevrage. Par conséquent, si l'arrêt du traitement par JURNISTA[®] est indiqué chez ces patients, on recommande une baisse graduelle de la dose par petits paliers, soit par exemple 50 % tous les deux jours, jusqu'à la dose la plus faible possible, palier auquel le traitement peut être arrêté en toute sécurité. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il faut arrêter la diminution graduelle de la dose. La dose doit alors être légèrement augmentée jusqu'à disparition des signes et des symptômes de sevrage d'opioïdes. La diminution graduelle doit alors être reprise, mais avec des périodes plus longues entre les réductions de dose de JURNISTA[®] ou avant de passer à une dose équianalgésique d'un autre opioïde pour poursuivre la diminution.

Dose oubliée

Si le patient n'a pas pris sa dose de JURNISTA[®] à l'heure habituelle, il faut l'aviser de prendre la prochaine dose immédiatement et de commencer un nouveau schéma thérapeutique de 24 heures. Il faut aviser les patients de ne pas prendre de comprimés supplémentaires ni de doubler la dose pour compenser une dose oubliée. JURNISTA[®] doit être pris approximativement une fois toutes les 24 heures.

Administration

Les comprimés JURNISTA[®] doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, approximativement à la même heure chaque jour. Ils ne doivent jamais être croqués, divisés ni broyés. JURNISTA[®] peut être pris avec ou sans aliment (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption**).

La prise d'un repas à teneur élevée en lipides n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de JURNISTA® à 16 mg. La bioéquivalence (ASC et C_{max}) a été démontrée chez les patients à jeun et non à jeun. Par conséquent, JURNISTA® peut être pris avec ou sans aliment.

Mise au rebut

JURNISTA® doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. JURNISTA® ne doit pas être utilisé devant les enfants, car ceux-ci pourraient imiter les gestes posés par l'adulte.

Pour prévenir une exposition accidentelle au médicament chez les personnes autres que le patient, chez les enfants ainsi que chez les animaux de compagnie, les comprimés inutilisés ou périmés de JURNISTA® doivent être éliminés de manière appropriée dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

JURNISTA® ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères. Le recours à un programme de reprise en pharmacie pour l'élimination du produit est recommandé.

SURDOSAGE

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

Symptômes

Un surdosage d'opioïde produit des symptômes caractéristiques : dépression respiratoire, somnolence progressant vers une stupeur et un coma, flaccidité musculosquelettique, peau froide, pupilles contractées et, parfois, tachycardie et hypotension. Un surdosage grave peut entraîner une apnée, un collapsus cardiovasculaire, un arrêt cardiaque, voire le décès.

Traitement

Dans le traitement du surdosage, il y a lieu de chercher principalement à rétablir un échange respiratoire suffisant en assurant la perméabilité des voies aériennes et en installant une ventilation assistée ou contrôlée. En cas d'ingestion orale récente, on peut vider l'estomac de son contenu en procédant à un lavage gastrique, si indiqué.

Il faut mettre en œuvre des mesures de soutien (y compris de l'oxygène et des vasopresseurs) pour la prise en charge du choc et de l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner un surdosage. L'arrêt cardiaque et les arythmies peuvent exiger un massage cardiaque ou une défibrillation.

En cas de surdosage grave, il faut utiliser des antidotes spécifiques tels que la naloxone pour prendre en charge la dépression respiratoire (consulter les renseignements thérapeutiques sur l'antagoniste opioïde spécifique pour obtenir des détails sur son utilisation appropriée). L'effet de la naloxone est relativement bref; par conséquent, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que la respiration se stabilise. JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMorphone) libère de l'HYDROMorphone pendant environ 24 heures. Il faut en tenir compte au moment de déterminer le traitement à utiliser. Il ne faut pas utiliser d'antagonistes opioïdes en l'absence de dépression respiratoire ou de dépression circulatoire cliniquement significative provoquée par des opioïdes. Les antagonistes opioïdes doivent être administrés avec prudence aux patients si l'on soupçonne une dépendance physique à l'HYDROMorphone, car un renversement rapide des effets d'un opioïde, y compris de l'HYDROMorphone, peut précipiter les symptômes de sevrage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'HYDROMorphone, un dérivé morphinique semi-synthétique, est une cétone hydrogénée de la morphine. L'HYDROMorphone est principalement un agoniste des récepteurs μ , affichant une faible affinité pour les récepteurs κ . Si l'on compare l'affinité de liaison relative pour les récepteurs opioïdes μ et κ , l'HYDROMorphone se lie plus spécifiquement aux récepteurs μ que la morphine, de structure apparentée. L'HYDROMorphone provoque différents effets pharmacologiques en se liant aux récepteurs opioïdes dans le SNC et dans d'autres tissus.

Pharmacodynamie

À l'instar de tous les analgésiques opioïdes, l'HYDROMorphone exerce ses principaux effets pharmacologiques sur le SNC et les muscles lisses, y compris ceux du tractus gastro-intestinal. Ces effets sont exprimés et modulés par la liaison à des récepteurs opioïdes spécifiques.

L'HYDROMorphone est principalement un agoniste des récepteurs μ , affichant une faible affinité pour les récepteurs κ . L'analgésie est une conséquence de la liaison de l'HYDROMorphone aux récepteurs μ du SNC. Bien que les estimations varient (de 2 à 10 fois), l'HYDROMorphone orale semble environ cinq fois plus puissante (au poids) que la morphine. La dépression respiratoire se produit principalement par action directe sur les centres de contrôle respiratoire dans le cerveau. Les opioïdes peuvent provoquer des nausées et des vomissements par stimulation directe des chimiorécepteurs du centre du vomissement dans la partie postérieure du bulbe rachidien.

Pharmacocinétique

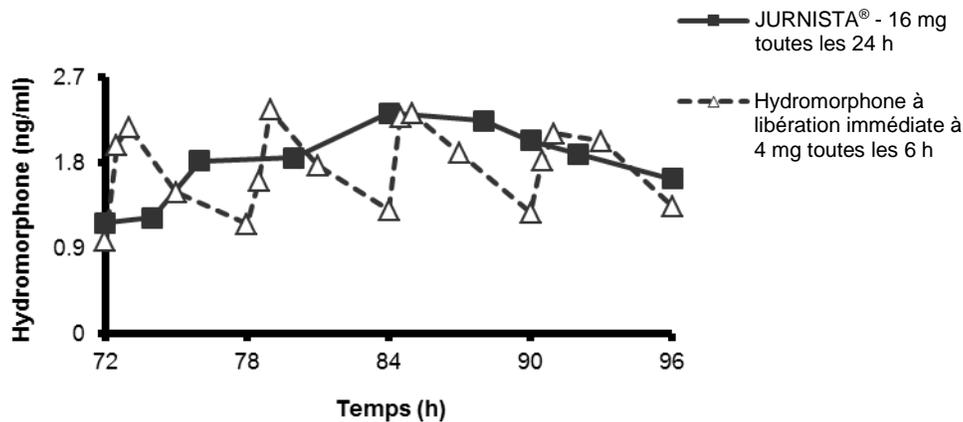
Absorption

Après une dose orale unique de comprimés JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMorphone) à libération prolongée, la concentration plasmatique augmente graduellement pendant six à huit heures, et se maintient ensuite pendant environ 18 à 24 heures après la prise, les valeurs moyennes du T_{max} étant d'environ 13 à 16 heures. Ceci démontre que l'HYDROMorphone est

libérée d'une manière contrôlée congruente à une posologie unique quotidienne. La biodisponibilité absolue moyenne de l'HYDROMORPHONE libérée par JURNISTA[®] a varié de 22 % à 26 %.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont environ deux fois celles observées après la première dose, l'état d'équilibre étant atteint à la quatrième dose de JURNISTA[®]. On n'a constaté aucun changement pharmacocinétique lié au temps avec des prises multiples. À l'état d'équilibre, JURNISTA[®] administré une fois par jour maintenait les taux plasmatiques d'HYDROMORPHONE dans la même gamme de concentrations que le comprimé à libération immédiate administré quatre fois par jour pour une dose quotidienne totale identique, et réduisait les fluctuations plasmatiques périodiques observées avec les comprimés à libération immédiate. Le degré de fluctuation plasmatique à l'état d'équilibre pendant une période de 24 heures était moindre avec JURNISTA[®] (83 %), comparativement aux fluctuations globales observées avec le comprimé à libération immédiate (147 %) (voir la figure 1.1). À l'état d'équilibre, l'ASC de l'HYDROMORPHONE pour JURNISTA[®] est équivalente à celle observée pour le comprimé à libération immédiate administré quatre fois par jour.

Figure 1.1.
Courbes de concentration plasmatique dans le temps de l'HYDROMORPHONE à l'état d'équilibre



On a démontré une pharmacocinétique linéaire pour JURNISTA[®] dans l'intervalle posologique de 4 à 64 mg, avec une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques (C_{max}) et de l'exposition globale ($ASC_{0-48 h}$ et $ASC_{0-inf.}$).

Les études sur l'HYDROMorphone à libération immédiate ont montré que la nourriture ralentissait la vitesse d'absorption de l'HYDROMorphone, entraînant une diminution de 25 % de la C_{max} et une augmentation de 24 % de l'ASC. La pharmacocinétique de JURNISTA[®] (dose unique de 16 mg) n'a pas été altérée par la prise d'un repas riche en matières grasses. La bioéquivalence (ASC et C_{max}) a été démontrée à jeun et après la prise d'un repas. Par conséquent, JURNISTA[®] peut être administré avec ou sans nourriture (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Dans une étude menée auprès de patients souffrant de douleur chronique et ayant subi un ajustement de la dose de JURNISTA[®] pour maîtriser la douleur, les concentrations plasmatiques ont commencé à augmenter environ deux heures après la prise, atteignant des valeurs maximales sur une période prolongée et soutenue, tout comme ce qui a été observé avec JURNISTA[®] chez les sujets sains. L'analyse pharmacocinétique/ pharmacodynamique a montré qu'en général l'augmentation et la diminution des concentrations plasmatiques d'HYDROMorphone étaient respectivement en corrélation avec la diminution et l'augmentation de la douleur.

Dans une étude comparant l'absorption de l'HYDROMorphone libérée par JURNISTA[®] pris sans alcool et pris avec 240 ml d'alcool à 4 %, à 20 % et à 40 %, la C_{max} a respectivement augmenté d'une moyenne de 17 %, 31 % et 28 % à jeun, tandis qu'elle était moins affectée après une prise alimentaire avec des augmentations respectives de 14 %, 14 % et 10 %. Le T_{max} médian (à jeun et après une prise alimentaire) était de 12 à 16 heures avec l'alcool à 4 %, à 20 % et à 40 % et de 16 heures sans alcool. Aucun effet n'a été constaté sur les valeurs de l'ASC, que ce soit à jeun ou après une prise alimentaire. La consommation concomitante d'alcool est à éviter. Grâce à la technologie OROS[®], les propriétés de libération prolongée de JURNISTA[®] se maintiennent en présence d'alcool. Pour connaître les interactions pharmacodynamiques, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**.

Distribution

Au cours d'une étude *in vitro*, on a déterminé que l'ampleur moyenne de liaison de l'HYDROMorphone aux protéines plasmatiques humaines était < 30 %.

Métabolisme

La principale voie métabolique est la glucuronidation, et le principal métabolite est l'HYDROMorphone-3-glucuronide inactive, qui suit une évolution dans le temps semblable à celle de l'HYDROMorphone dans le plasma. Contrairement à la morphine, aucun métabolite 6-glucuronide actif n'est produit.

Le métabolisme de premier passage est rapide et important. La demi-vie d'élimination de l'HYDROMorphone est d'environ deux heures.

Excrétion

Après une dose unique d'HYDROMorphone marquée au carbone 14, l'HYDROMorphone et toute la matière radiomarkée disparaissent du plasma en huit heures approximativement après la prise, ce qui révèle une clairance plasmatique relativement rapide de toutes les substances liées au médicament.

La plus grande partie de la dose d'HYDROmorphone administrée est éliminée sous forme de métabolites, l'urine étant la principale voie d'élimination (soit 75 % de la dose administrée). Environ 7 % et 1 % de la dose sont respectivement éliminés sous forme d'HYDROmorphone inchangée dans l'urine et les selles.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie

D'après des données publiées très limitées, le profil pharmacocinétique de l'HYDROmorphone chez les enfants serait comparable à celui observé chez les adultes. Aucune étude clinique n'a évalué JURNISTA[®] chez les enfants.

Gériatrie

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'HYDROmorphone à libération immédiate a pris la forme d'une diminution de 14 % de la C_{max} et d'une augmentation modeste (11 %) de l'ASC chez les sujets âgés, comparativement aux sujets jeunes. Aucune différence n'a été observée au niveau du T_{max} . On ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez des individus plus âgés. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduites, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe

Les concentrations plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques après l'administration de JURNISTA[®] sont comparables chez les hommes et les femmes.

Race

L'analyse pharmacocinétique dans la population n'a révélé aucune différence liée à la race dans la pharmacocinétique de l'HYDROmorphone après l'administration de JURNISTA[®].

Insuffisance hépatique

Dans les études portant sur une prise unique par voie orale de comprimés d'HYDROmorphone classiques à libération immédiate, l'insuffisance hépatique a réduit le métabolisme de premier passage de l'HYDROmorphone de telle manière qu'on a observé des taux plasmatiques d'HYDROmorphone quadruplés chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Pour des recommandations relatives à la posologie, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a affecté la pharmacocinétique de l'HYDROmorphone et de ses métabolites HYDROmorphone-3-glucuronide et HYDROmorphone-3-sulfate après l'administration d'une dose orale unique du comprimé à libération immédiate. La biodisponibilité de l'HYDROmorphone a doublé en présence d'une insuffisance rénale modérée et quadruplé en présence d'une insuffisance rénale grave. Il y a eu également des variations sensibles dans la cinétique d'élimination de l'HYDROmorphone-3-glucuronide dans le groupe de patients atteints d'une insuffisance grave, bien que l'hémodialyse ait permis de réduire les

taux plasmatiques à la fois de l'HYDROmorphone et de ses métabolites. Pour des recommandations relatives à la posologie, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés JURNISTA[®] (chlorhydrate d'HYDROmorphone) à libération prolongée doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 25 °C.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés JURNISTA[®] (chlorhydrate d'HYDROmorphone) utilisent la technologie de pompe osmotique orale Push-Pull^{MC} (OROS[®]) afin de libérer l'HYDROmorphone à une vitesse constante contrôlée sur 24 heures par le biais d'un processus activé par osmose et régulé par une membrane. Tous les dosages de JURNISTA[®] ont des formulations qualitativement semblables et sont conçues pour libérer des quantités proportionnellement semblables d'HYDROmorphone sur un intervalle posologique de 24 heures.

JURNISTA[®] se présente sous forme de petit comprimé rond dont l'ingrédient actif est le chlorhydrate d'HYDROmorphone. Ce comprimé est composé d'un noyau bicouche entouré d'une membrane semi-perméable et d'un revêtement transparent et de couleur.

Chaque comprimé JURNISTA[®] à libération prolongée dosé à 4 mg contient 4,36 mg et libère 4 mg de chlorhydrate d'HYDROmorphone, équivalant à 3,56 mg d'HYDROmorphone base. JURNISTA[®] à 4 mg est un comprimé beige pâle, rond et biconvexe, portant l'inscription « HM 4 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

Chaque comprimé JURNISTA[®] à libération prolongée dosé à 8 mg contient 8,72 mg et libère 8 mg de chlorhydrate d'HYDROmorphone, équivalant à 7,12 mg d'HYDROmorphone base. JURNISTA[®] à 8 mg est un comprimé rouge, rond et biconvexe, portant l'inscription « HM 8 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

Chaque comprimé JURNISTA[®] à libération prolongée dosé à 16 mg contient 16,35 mg et libère 16 mg de chlorhydrate d'HYDROmorphone, équivalant à 14,24 mg d'HYDROmorphone base. JURNISTA[®] à 16 mg est un comprimé jaune, rond et biconvexe, portant l'inscription « HM 16 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

Chaque comprimé JURNISTA[®] à libération prolongée dosé à 32 mg contient et libère 32,00 mg de chlorhydrate d'HYDROmorphone, équivalant à 28,48 mg d'HYDROmorphone base. JURNISTA[®] à 32 mg est un comprimé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription « HM 32 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

Les ingrédients suivants sont les excipients des comprimés JURNISTA[®] à libération prolongée :

butylhydroxytoluène, acétate de cellulose, triacétylglycérol (8 mg, 16 mg et 32 mg), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge (4 mg et 8 mg), oxyde de fer jaune (4 mg, 16 mg et 32 mg), hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydraté (8 mg, 16 mg et 32 mg), macrogol, stéarate de magnésium, oxyde de polyéthylène, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.

JURNISTA[®] peut contenir des traces de métabisulfite de sodium.

Les comprimés JURNISTA[®] à libération prolongée sont présentés en plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/Aclar, dans des boîtes contenant 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'HYDROmorphone

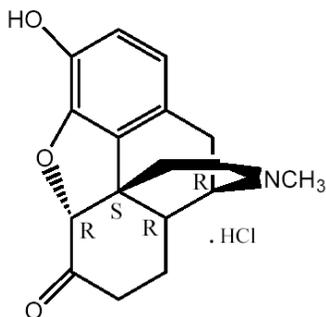
Nom chimique : Chlorhydrate de 4,5 α -époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinane-6-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

Masse moléculaire : 321,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate d'HYDROmorphone est une poudre cristalline blanche ou presque blanche, franchement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (à 96 %) et pratiquement insoluble dans le dichlorométhane. Le chlorhydrate d'HYDROmorphone a un pKa de 8,1 pour la déprotonation du groupe NH^+ et un pKa de 9,6 pour la déprotonation du groupe phénol.

L'intervalle de rotation spécifique du chlorhydrate d'HYDROmorphone à 20 °C est de -136° à -140°.

ESSAIS CLINIQUES

JURNISTA® (chlorhydrate d'HYDROMORPHONE) a été étudié selon plusieurs modèles cliniques de douleur, notamment chez des patients souffrant de douleur cancéreuse, arthrosique, lombalgique ou d'autres types de douleur chronique non cancéreuse (voir **RÉFÉRENCES, Stade clinique**). Le profil d'innocuité de JURNISTA® dans le cadre de ces études correspondait bien à celui d'un agoniste opioïde puissant (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Études contrôlées par placebo

Tableau 2.1 : Résumé démographique des patients inscrits aux essais cliniques sur JURNISTA®

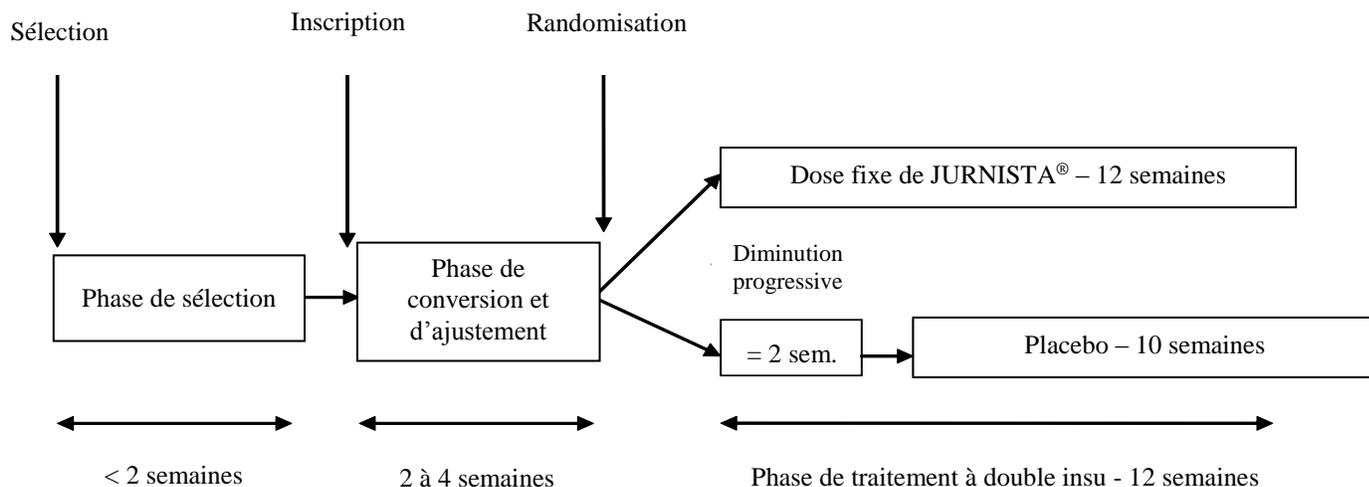
N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
M03-644	Étude à dose fixe contrôlée par placebo à double insu avec groupes parallèles	Administration orale die de JURNISTA® à 8 mg, à 16 mg ou d'un placebo avec période de traitement à double insu de 12 semaines	n = 981 (8 mg : 319; 16 mg : 330; placebo : 332)	59 ans (22 à 89)	354 M 627 F
NMT 1077-301	Étude contrôlée par placebo à double insu avec une phase de conversion et d'ajustement (C+A) de la dose et une phase à double insu (DI)	Administration orale de JURNISTA® à 12-64 mg ou d'un placebo die	Phase C+A : n = 447; Phase à double insu : n = 266 (ITT : 133 pour JURNISTA®, 133 pour le placebo)	49,0 ans (23 à 75)	C+A : 227 M, 220 F DI : 132 M, 134 F

Lombalgie

Données démographiques et plan de l'essai

JURNISTA® a été étudié dans le cadre d'une étude de sevrage randomisée et contrôlée par placebo à double insu (Étude NMT01077-301) à laquelle ont participé 266 patients ayant une tolérance aux opioïdes atteints d'une lombalgie chronique modérée à sévère. Les patients qui étaient auparavant stabilisés avec un traitement opioïde puissant à libération immédiate ont été inscrits à la phase ouverte de conversion et d'ajustement avec JURNISTA®. La dose initiale de conversion correspondait à environ 75 % de leur dose totale quotidienne d'équivalent morphine. Les patients ont reçu une dose unique quotidienne de JURNISTA® jusqu'à obtention d'une maîtrise suffisante de la douleur avec des effets indésirables acceptables. Les patients ayant atteint une dose stable ont été inclus dans une phase de traitement de 12 semaines randomisée et contrôlée par placebo à double insu. La dose quotidienne moyenne lors de la randomisation a été de 37,8 mg/jour (médiane 32,0 mg/jour, intervalle de 12 à 64 mg/jour). Pendant la phase de traitement à double insu, les patients qui étaient randomisés à JURNISTA® ont continué de prendre la même dose stable qu'ils avaient atteinte dans la phase de conversion et d'ajustement posologique de l'étude. Les patients randomisés au placebo ont reçu JURNISTA® et un placebo apparié à des posologies en diminution progressive depuis la dose stable obtenue dans la phase de conversion et d'ajustement. De l'HYDROMORPHONE à libération immédiate a été fournie

comme analgésie d'appoint tout au long de la phase de conversion et d'ajustement de JURNISTA[®] ainsi que de la phase de traitement à double insu.



Les résultats pour le principal critère d'efficacité, soit la variation de l'intensité moyenne de la douleur sur l'échelle NRS (*Numeric Rating Scale*) en 11 points depuis le départ jusqu'à la semaine 12, ont été de 0,2 (moyenne, intervalle -5 à 5) pour JURNISTA[®] par rapport à 1,6 (moyenne, intervalle -3 à 7) pour le placebo ($p < 0,001$). Les résultats pour le deuxième critère d'évaluation basé sur la variation depuis le départ jusqu'à la semaine 12 de facteurs tels que l'évaluation globale du patient et le questionnaire de Roland Morris évaluant l'incapacité, ont été positifs. Pendant la phase de retrait du traitement de 12 semaines à double insu, le taux d'abandons a été de 66,9 % chez les patients ayant reçu un placebo comparativement à 50,4 % chez les patients traités avec JURNISTA[®] ($p < 0,01$).

Études comparatives de biodisponibilité

La biodisponibilité de JURNISTA[®] a été comparée à celle du comprimé d'HYDROMORPHONE à libération immédiate dans le cadre d'études évaluant des doses uniques et des doses multiples. Pour bloquer les effets opioïdes de l'HYDROMORPHONE pendant le traitement à l'étude, chaque sujet a reçu par voie orale 50 mg de naltrexone, un antagoniste opioïde, lors de chaque période de traitement.

L'étude PAI-1008, une étude randomisée, ouverte et croisée à trois phases, a été menée auprès de 30 sujets adultes sains de sexe masculin ou féminin. Cette étude visait à évaluer la biodisponibilité relative de l'HYDROMORPHONE à la suite de l'administration par voie orale d'une dose quotidienne de JURNISTA[®] (HYDROMORPHONE OROS[®]) à 16 mg et de DILAUDID[®] (HYDROMORPHONE à libération immédiate) à 4 mg toutes les six heures. De plus, on a évalué les effets d'un repas riche en matières grasses sur la pharmacocinétique de JURNISTA[®] à 16 mg.

Le tableau qui suit résume les paramètres pharmacocinétiques de JURNISTA[®] et de l'HYDROmorphone à libération immédiate pris à jeun.

JURNISTA [®] à 16 mg die HYDROmorphone à libération immédiate à 4 mg q6h à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (± ÉT)				
Paramètre	JURNISTA [®]	HYDROmorphone à libération immédiate	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{dernière observation} (ng.h/ml) [†]	44,696	42,836	104,3	94,9-114,7
ASC _∞ (ng.h/ml) [†]	47,578	44,436	107,1	97,0-118,1
C _{max} [€] (ng/ml)	1,89 (0,484)	3,57 (1,46)		
T _{max} [§] (h)	17,9 (6,01-24,2)	18,5 (18,5-20,0)		
T _{1/2} [€] (h)	14,4 (6,04)	12,7 (3,43)		

[†] Les valeurs de l'ASC sont exprimées en moyenne géométrique.

[§] Exprimé en médiane arithmétique (plage)

[€] Exprimé(e) en moyenne arithmétique (ÉT)

Les préparations de JURNISTA[®] et d'HYDROmorphone à libération immédiate administrées à jeun étaient bioéquivalentes en ce qui a trait à l'ASC_{dem} et à l'ASC_∞. En outre, la préparation de JURNISTA[®] administrée à jeun et après une prise alimentaire était bioéquivalente en ce qui concerne la C_{max} et l'ASC.

L'étude PAI-1009, une étude randomisée, ouverte, à doses multiples et croisée à deux phases, a été menée auprès de 29 sujets adultes sains de sexe masculin ou féminin. Cette étude visait à évaluer la biodisponibilité relative et la pharmacocinétique de l'HYDROmorphone à l'état d'équilibre à la suite de l'administration par voie orale de JURNISTA[®] (HYDROmorphone OROS[®]) à 16 mg die et de DILAUDID[®] (HYDROmorphone à libération immédiate) à 4 mg toutes les six heures pendant cinq jours. Le tableau ci-dessous résume les paramètres pharmacocinétiques pour des doses multiples de JURNISTA[®] et d'HYDROmorphone à libération immédiate.

JURNISTA [®] à 16 mg die HYDROmorphone à libération immédiate à 4 mg q6h à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (± ÉT)				
Paramètre	JURNISTA [®]	HYDROmorphone à libération immédiate	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-τ} [†] (ng.h/ml) [‡]	55,677	52,915	105,2	99,9-110,8
C _{max,ée} [€] (ng/ml)	3,54 (0,959)	5,28 (1,37)		
C _{min,ée} [€] (ng/ml)	2,15 (0,872)	1,47 (0,417)		
C _{moy,ée} [€] (ng/ml)	2,40 (0,678)	2,28 (0,618)		
T _{max,ée} [§] (h)	11,9 (5,92-24,2)	7,00 (0,500-18,8)		
Flux (%)	60,5 (41,1)	172 (57,6)		

[†] Les valeurs de l'ASC sont exprimées en moyenne géométrique

[€] Exprimée en moyenne arithmétique (± ÉT)

§ Exprimé en médiane (intervalle)

Les concentrations de JURNISTA[®] avec une dose de 16 mg die avaient atteint l'état d'équilibre au jour 4, maintenant les concentrations plasmatiques d'HYDROmorphone à l'état d'équilibre dans le même intervalle que la prise de comprimés à 4 mg d'HYDROmorphone à libération immédiate toutes les six heures, mais avec une moindre fluctuation des taux plasmatiques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

L'HYDROmorphone est un analgésique opioïde ayant pour code ATC N02AA03.

Le chlorhydrate d'HYDROmorphone est une cétone hydrogénée de la morphine. Les essais *in vitro* démontrent que l'HYDROmorphone se lie au récepteur opioïde de type μ avec une forte affinité, dont $K_i = 0,24$ nM, ce qui représente sept fois celle de la morphine ($K_i = 1,8$ nM). Si l'on compare l'affinité de liaison au récepteur μ , la sélectivité de l'HYDROmorphone est égale à 60 fois celle pour le récepteur δ et 52 fois celle pour le récepteur opioïde κ , tandis que la morphine a une affinité de liaison au récepteur μ qui est de 89 fois celle pour le récepteur δ et 26 fois celle pour le récepteur opioïde κ . Si l'analgésie semblait être en corrélation avec l'affinité de liaison au récepteur μ , l'activation des récepteurs κ est considérée comme responsable, entres autres effets indésirables, des variations cardiaques telles que les arythmies pendant l'ischémie-reperfusion constatées dans le cœur de rat isolé.

TOXICOLOGIE

Le potentiel toxique de l'HYDROmorphone a été évalué dans le cadre d'études à dose unique et à doses répétées portant sur la mutagénèse, la reproduction et le développement. La tolérabilité orale de JURNISTA[®] (chlorhydrate d'HYDROmorphone) a également été évaluée dans le cadre d'une étude à doses répétées, et la toxicité intraveineuse des principaux excipients à oxyde de polyéthylène a été évaluée dans le cadre d'études à doses simples ou répétées.

Toxicité à dose unique

Les études portant sur la toxicité aiguë sont résumées au tableau suivant. L'intoxication aiguë chez les rongeurs se caractérise par une dépression respiratoire et par une dépression du SNC entraînant sédation, agitation, effets oculaires ainsi que faiblesse et mouvements musculaires incoordonnés.

Tableau 2.2 : Toxicité à dose unique

Espèces (race)/sexe et nombre/groupe posologique	Durée/voie d'administration/dose (mg/kg)	Résultats notables/ DSENO^a (mg[#]/kg)
Souris (NMRI)/ 5 M - 5 F	Dose unique/ orale (gavage) 0, 46,4, 147, 215, 261	Queue redressée, hyperactivité, démarche raide, pelage rugueux, ataxie/ M : 46,4 - F : 147
Souris (NMRI)/ 5 M - 5 F	Dose unique/ intraveineuse / 0, 14,7, 21,5, 31,6, 46,4, 68,1, 100,0	Queue redressée, hyperactivité, apathie intermittente, démarche raide, exophtalmie, convulsions cloniques, ataxie/ M : 46,4 - F : 68,1
Rat (Wistar)/ 5 M - 5 F	Dose unique/ orale (gavage)/ 0, 1,0, 10,0, 21,5, 31,6	Exophtalmie, opisthotonos, ingestion de litière, lassitude, rongement de la queue/ M : 10 - F : 21,5
Rat (Wistar)/ 5 M - 5 F	Dose unique/ intraveineuse / 0, 1,0, 4,64, 6,81	Procubitus, raideur, lassitude, exophtalmie, respiration superficielle, diminution de la force de préhension/réflexe du pavillon de l'oreille/réflexe du pincement de l'orteil, coloration rouge des pattes, hyperactivité, toilettage compulsif/ M et F : 1,0

^a DSENO : dose sans effet nocif observé

[#] exprimé en tant qu'HYDROmorphone base

Toxicité à doses répétées

HYDROmorphone

Chez la souris, l'administration répétée d'HYDROmorphone par voie orale a entraîné une activité accrue, un pelage rugueux, un redressement de la queue et une diminution de l'appétit chez tous les sujets, ainsi qu'une vocalisation chez les femelles seulement. Chez le rat, l'administration répétée d'HYDROmorphone n'a produit aucun signe de dépression respiratoire, mais des symptômes marqués de dépression du SNC ont prédominé. En plus d'une intoxication aiguë, les animaux présentaient un comportement anormal (agressivité), une diminution de l'appétit (baisse d'ingestion d'aliments et de poids corporel), des effets oculaires (mydriase) et gastro-intestinaux (diarrhée), ainsi qu'une posture rigide évoquant des mouvements musculaires incoordonnés.

À la suite de l'administration de doses répétées chez des chiens, on a observé les effets secondaires fréquents qui suivent : dépression respiratoire et dépression du SNC sous forme de sédation, vomissements, salivation, comportement anormal, hypothermie, diminution de l'appétit, effets oculaires et gastro-intestinaux, ainsi que des mouvements musculaires incoordonnés (déséquilibre, posture anormale/décubitus ou tremblements). De façon moins fréquente, on a également observé une dépression circulatoire sous forme de baisse de la tension artérielle (probablement due à une vasodilatation périphérique) et une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque.

Dans le cadre d'une étude chez le rat, on a observé des signes de tolérance aux effets associés au traitement, mais aucun symptôme de sevrage, à la suite de l'administration chronique d'HYDROmorphone orale (pendant au moins 39 semaines). Le tableau 2.3 présente un sommaire des essais de base évaluant l'administration de l'HYDROmorphone à des doses répétées.

HYDROmorphone OROS[®] : tolérabilité gastro-intestinale

On a comparé le profil de tolérabilité gastro-intestinale de l'HYDROMORPHONE OROS[®] administré une fois par jour sur une période de 30 jours chez des chiens avec celui de l'HYDROMORPHONE à libération immédiate à raison de 64 mg par jour. La forme posologique de l'HYDROMORPHONE OROS[®] était aussi bien tolérée que l'HYDROMORPHONE à libération immédiate après une exposition similaire et n'entraînait aucune irritation gastrique apparente.

Oxyde de polyéthylène : excipient

Les oxydes de polyéthylène POLYOX^{MC} 200K et POLYOX^{MC} 2000K sont les principaux excipients du comprimé OROS[®] qui assurent l'action osmotique nécessaire au mécanisme de libération contrôlé OROS[®]. POLYOX 200K et POLYOX 2000K sont tous deux métaboliquement inertes, et ils sont bien tolérés par voie orale sur de longues périodes d'administration à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

En raison du potentiel connu d'usage abusif de l'HYDROMORPHONE, en particulier par voie intraveineuse, on a évalué le risque toxicologique de la co-administration intraveineuse par inadvertance des excipients d'oxyde de polyéthylène présents dans le comprimé d'HYDROMORPHONE OROS[®]. Lorsqu'elles étaient administrées par voie intraveineuse à des rats, les deux formes de POLYOX ont été mal tolérées, et les doses les plus élevées de POLYOX 2000K évaluées ont entraîné une mortalité. Cela confirme les résultats rapportés dans la littérature. Les deux formes de POLYOX sont demeurées dans la circulation sanguine à de fortes concentrations pendant une période prolongée, ce qui concorde avec leur poids moléculaire élevé et l'absence de voie métabolique d'élimination.

Tableau 2.3 : Toxicité à doses répétées

Espèce (race)/ sexe/nombre/ groupe	Durée de l'administration/ mode d'administration/ doses [#] (mg/kg) ou (unités) [#]	Résultats notables/ DSENO ^a (mg /kg)
Rat (Wistar)/ 10 M, 10 F	4 semaines/ oral (gavage)/ 0 - 3,5 - 7,0 - 14,0	Aucune mortalité. Dans tous les groupes de doses, M et F : ↓ significative des modifications du poids corporel; ↓ non significative de la consommation d'aliments; signes cliniques neurocomportementaux dont hyperactivité et mastication compulsive; à 7 mg/kg et plus : exophtalmie; à 14 mg/kg : alopecie et observations ophtalmiques 9/10M, 4/10F. À partir de 3,5 mg/kg chez les M et les F : ↓ significative du taux de triglycérides et d'urée; ↑ bilirubine. À partir de 3,5 mg/kg : ↑ significative (M > F) du poids des organes p/r aux témoins : cerveau, cœur, foie, glandes surrénales, testicules (M), ↓ poids du thymus. Aucun effet significatif observé au sein du groupe soumis à une période de récupération de 4 semaines. M, F : 3,5
Rat (Wistar)/ 20 M, 20 F	27 semaines/ oral (gavage)/ 0 - 3,5 - 7,0 - 14,0	1 M mort dans les groupes recevant respectivement 3,5 mg et 14 mg/kg. Dans tous les groupes de doses, M et F : ↓ modifications du poids corporel (M > F); signes cliniques neurocomportementaux dont hyperactivité, mastication compulsive; automutilation, sédation, lassitude, mydriase, diarrhée, exophtalmie, alopecie, pelage rugueux; à partir de 7,0 mg/kg : agressivité, posture raide et ↑ observations ophtalmiques (opacité du cristallin). À partir de 3,5 mg/kg chez les M > F, à l'occasion, ↑ significative occasionnelle du taux de potassium, et ↓ du taux de sodium, de calcium, de protéines et de triglycérides. À partir de 3,5 mg/kg : ↑ significative (M > F) du poids des organes p/r aux témoins : cerveau, cœur, foie, glandes surrénales, testicules (M). À partir de 3,5 mg/kg, un examen macroscopique a révélé une atrophie hépatocellulaire chez les M à incidence croissante et une atrophie rétinienne; à partir de 7 mg/kg, atrophie annexe minimale; à 14 mg/kg : granulomes histopathologiquement confirmés dans les poumons. L'augmentation occasionnelle du poids des organes demeurait un effet significatif dans le groupe ayant subi une période de récupération. M, F : 3,5
Chien (Beagle)/ 4M, 4F	30 jours/ JURNISTA [®] oral (comprimés)/ 0 - 8 - 64 mg/animal DILAUDID [®] (comprimés)/ 64 mg (2 x 32 mg)/animal	1 F recevant du Dil-LI est morte. Dil-LI chez M et F : ptyalisme; ↑ glycémie à jeun. Chez les F de tous les groupes et les M recevant 64 mg d'HYDROMORPHONE OROS [®] et le Dil-LI : vomissements, selles non formées, ↓ activité, tremblements, observations ophtalmoscopiques. M, F : 8
Chien (Beagle)/ 4M, 4F	4 semaines/ Oral (capsules)/ 0 - 1,75 - 3,5 - 7	Aucune mortalité. À partir de 1,75 mg/kg, F : ↓ significative du poids corporel. À 7 mg/kg, semaine 4, M et F : ↓ significative de la tension artérielle moyenne, ↑ fréquence cardiaque; légère ↑ taux de sodium, ↑ élimination. À 7 mg/kg, M : ↓ significative du poids de la rate. À l'examen macroscopique, à partir de 3,5 mg/kg : ↓ taille du thymus; ↑ volumes des glandes surrénales et du foie; à 7,0 mg/kg : ↓ taille de la prostate; émaciation/déshydratation observées. À 7 mg/kg, l'histopathologie a révélé une augmentation du mucus gastrique, une hypertrophie corticosurrénale focale, atrophie corticale accrue. M, F : 3,5
Chien (Beagle)/ 7M, 7F	39 semaines/ oral (capsules)/ 0 - 1,75 - 4,0 - 9	Aucune mortalité. À partir de 1,75 mg/kg, M et F : observations cliniques de sédation, de salivation écumeuse, de consommation d'aliments insuffisante, de décubitus ventral. À la semaine 38, à partir de 1,75 mg/kg, M et F : ↑ significative de la glycémie; ↓ ALAT (sauf M à 1,75 et à 4 mg/kg). À partir de 4,0 mg, M : ↑ significative du poids de la glande hypophyse. À partir de 1,75 mg, M et F : l'histopathologie a donné de nombreuses observations chez 1 ou 2 animaux, sans profil clair d'incidence associée à une dose, à l'exception d'infiltrats de granulocytes dans les reins observés chez 3 ou 4 animaux par groupe. M, F : 9

^a DSENO : dose sans effet nocif observé

[#] Doses en mg d'HYDROMORPHONE base

Pouvoir mutagène

L'HYDROmorphone ne s'est avérée ni mutagène ni clastogène dans des études *in vivo* et *in vitro*. Le tableau 2.4 présente les renseignements relatifs à ces études.

Tableau 2.4 : Génotoxicité

Type de test / espèce (race) / nombre/groupe	Durée de l'administration / mode d'administration / concentrations (unités) / doses (mg/kg) #	Résultats notables
Épreuve d'Ames : Essai de mutation inverse / <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	<i>In vitro</i> / 100-5 000 µl/plaque	Aucun effet mutagène. Aucun effet cytotoxique.
Épreuve d'Ames : Essai de mutation inverse / <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102)	<i>In vitro</i> / 33-5 000 µl/plaque	Aucun effet mutagène. Essai n°1 : Légers effets, sans mélange S9, pour TA100 à 5 000 µg/plaque Essai n°2 : Légers effets sans mélange S9 pour TA1537 à 5 000 µg/plaque.
Essai d'aberration chromosomique / lymphocytes humains /	Dose unique / oral (gavage) / 400-3 200 µg/ml	Aucun effet mutagène ni clastogène Essai n°1 : Légère diminution de l'index mitotique seulement à la dose maximale sans mélange S9 (3 200 µg/ml). Essai n°2 : Diminution marquée de l'index mitotique après 22,5 h et 46 h de traitement continu, sans mélange S9, observée à 1 600 µg/ml seulement.
Test du micronoyau / Souris (NMRI) / 6 M, 6 F	Dose unique / oral (gavage) / 10 - 33,3 - 100 (mg/ml)	Aucun effet génotoxique observé DMT : 100 mg/kg, 3/24 animaux morts prématurément à la suite de l'administration de cette dose. Effet cytotoxique après 48 h à 100 mg/kg seulement.

Doses en mg d'HYDROmorphone base

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène du chlorhydrate d'hydromorphone ont été effectuées chez des rats Han-Wistar et des souris Crl:CD1[®] (ICR). On a administré du chlorhydrate d'hydromorphone à des rats Han-Wistar (0, 2, 5 et 15 mg/kg/jour chez les mâles, et 0, 8, 25, et 75 mg/kg/jour chez les femelles) pendant 2 ans par gavage oral. Chez les rats femelles, aucun cas d'hibernome (tumeur de graisse brune) bénin ou malin n'a été observé à 0 mg/kg/jour et à 8 mg/kg/jour, mais les incidences combinées de ces cas d'hibernomes ont augmenté à une exposition de 4,2 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'être humain d'après l'ASC à la dose intermédiaire (2 tumeurs, 25 mg/kg/jour) et à une exposition de 21,7 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'être humain d'après l'ASC à la dose maximale (4 tumeurs, 75 mg/kg/jour). Chez les rats mâles, les cas d'hibernomes bénins et malins ont été observés à 0 mg/kg/jour (2 tumeurs), à 2 mg/kg/jour (1 tumeur), à 5 mg/kg/jour (2 tumeurs) et à 15 mg/kg/jour (0 tumeur). La pertinence clinique de ces tumeurs de graisse brune chez les rongeurs n'a pas été établie chez l'être humain. L'exposition systémique au médicament (ASC, ng•h/ml) à la dose de 15 mg/kg/jour chez les rats mâles était 3,1 fois plus importante que l'exposition humaine après une dose unique de 64 mg de JURNISTA[®]. Aucune donnée probante du potentiel carcinogène n'a été mise en évidence chez les souris Crl:CD1[®] (ICR) recevant du chlorhydrate d'hydromorphone par gavage oral à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour pendant 2 ans (0; 1,5; 5 et 15 mg/kg/jour chez les mâles et les

femelles). L'exposition systémique au médicament (ASC, ng•h/ml) à la dose de 15 mg/kg/jour chez les souris était 0,4 (chez les mâles) et 0,5 (chez les femelles) fois l'exposition humaine après une dose unique de 64 mg de JURNISTA®. Un examen microscopique complet a été effectué uniquement chez les souris et les rats du groupe témoin et du groupe à dose élevée.

Études sur la reproduction et le développement

Dans le cadre d'études sur la reproduction et le développement menées chez le rat et le lapin, on n'a observé chez le rat aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles, ni sur les paramètres des spermatozoïdes, à des doses orales d'HYDROMORPHONE allant jusqu'à 6,25 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet sur les paramètres de reproduction des femelles à des doses orales allant jusqu'à 25 mg/kg/jour chez la lapine ou 3,13 mg/kg/jour chez la rate. On a constaté chez la rate une diminution légère mais statistiquement significative du nombre d'implantations à 6,25 mg/kg/jour, soit une dose ayant entraîné une toxicité pour la mère (perte de poids) au cours de la période d'accouplement. À des doses orales de 6,25 mg/kg/jour, on n'a observé aucun signe de tératogénicité ou de toxicité dans le développement du fœtus de rat. La concentration plasmatique de l'HYDROMORPHONE (ASC) à cette dose était de 135 ng.h/ml, soit une concentration environ 1,5 fois la concentration plasmatique (ASC) chez l'être humain d'après la dose quotidienne médiane. Chez les rats non encore sevrés, on a observé une diminution de la viabilité du nouveau-né et de la survie à la dose orale maternelle quotidienne de 6,25 mg/kg. Cela semble constituer un effet commun à tous les analgésiques opioïdes. Comme la capacité de l'HYDROMORPHONE à traverser la barrière placentaire chez la rate et la lapine et son excrétion dans le lait maternel chez la rate et la femme ont été démontrés, l'HYDROMORPHONE (ainsi que d'autres médicaments morphinomimétiques) ne doit pas être utilisée chez les femmes au cours du travail ou lors de l'allaitement. Les études sur la reproduction et la tératologie sont résumées au tableau 2.5.

Tableau 2.5 : Toxicité sur la reproduction et le développement

Type d'étude / espèces (race) / nombre/groupe	Durée de l'administration / mode d'administration / doses (mg/kg) [#]	Résultats notables / DSENO ^a
Segment I : Fertilité et premiers stades de l'embryogenèse / Rat (Sprague-Dawley) / 20 M, 20 F	Mâles : 28 jours avant l'accouplement Femelles : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 7 ^e jour de gestation / oral (gavage) / 0 - 1,56 - 3,13 - 6,25	<u>Mâles</u> : Aucune mortalité. À partir de 1,56 mg/kg : agitation, activité motrice et automutilation accrues. À partir de 3,13 mg/kg : perte de poils, ↓ du poids corporel, légère ↓ des spermatozoïdes/g de tissu testiculaire. <u>Femelles</u> : Aucune mortalité. À partir de 1,56 mg/kg : agitation, activité motrice accrues. À partir de 3,13 mg/kg : perte de poils, ↓ du poids corporel avant l'accouplement et au cours de la gestation. À 6,25 mg/kg : ↓ du nombre moyen de corps jaunes, ↓ significative du nombre moyen d'implantations et ↓ du nombre moyen d'embryons vivants. DSENO F ₀ M : < 1,56 mg/kg; DSENO F ₀ F : < 1,56 mg/kg; DSENO portées F ₁ : 3,13 mg/kg
Segment II : Effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus / rat (Sprague-Dawley) / 20 F	Femelles : 11 jours (6 ^e au 17 ^e jour de gestation) / oral (gavage) / 0 - 1,56 - 3,13 - 6,25	Aucune mortalité. Aucune anomalie fœtale. À partir de 1,75 mg/kg : ↓ significative du poids corporel avant l'accouplement et au cours de la gestation. À partir de 3,13 mg/kg : ↑ significative de l'agitation, de l'activité motrice, de la perte de poils; ↓ significative de la consommation d'aliments. À 6,25 mg/kg : ↓ significative du nombre moyen d'implantations; ↑ du % moyen de pertes post-implantations. DSENO F ₀ F : 1,56 mg/kg; DSENO portées F ₁ : 3,13 mg/kg
Segment II : Effets sur le développement de l'embryon et du fœtus (non de base) / Lapin (himalayen) / 2 F (toutes deux gravides)	Femelles : 14 jours (6 ^e au 20 ^e jour de gestation) / oral (gavage) / 0 - 1,56 - 3,13 - 6,25 - 12,5	Aucune mortalité chez les mères; aucune anomalie fœtale. À partir de 1,56 mg/kg : ↓ du poids corporel; ↓ de la consommation d'aliments. À 12,5 mg/kg : ↑ des résorptions; ↑ du % moyen de pertes post-implantation; ↓ du poids corporel fœtal. DSENO F ₀ F : 12,5 mg/kg; DSENO portées F ₁ : > 12,5 mg/kg
Segment II : Effets sur le développement de l'embryon et du fœtus / Lapin (himalayen) / 20 F	Femelles : 14 jours (6 ^e au 20 ^e jour de gestation) / oral (gavage) / 0 - 6,25 - 12,5 - 25	Aucune mortalité chez les mères; aucune anomalie fœtale associée à la dose. À partir de 12,5 mg/kg : ↓ motilité. À 25 mg/kg : position abdominale, mydriase, sédation; ↓ significative du poids corporel; ↓ significative de la consommation d'aliments. À partir de 12,5 mg/kg : ↑ du % moyen de pertes préimplantation; ↓ du poids corporel fœtal. DSENO F ₀ F : 6,25 mg/kg; DSENO portées F ₁ : 25 mg/kg
Segment III : Effets sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la fonction maternelle / Rat (Sprague-Dawley) / 20 F	Femelles : 27 jours (6 ^e jour de gestation au 21 ^e jour d'allaitement) / oral (gavage) / 0 - 1,56 - 3,13 - 6,25	F ₀ : 1 mort à 1,56 mg/kg et 1 mort à 6,25 mg/kg. Aucune parturition anormale. À partir de 1,56 mg/kg : pelage mince. À 3,13 mg/kg : automutilation; ↓ significative du poids corporel gestationnel, de la consommation d'aliments et de la consommation de lait. Portées F ₁ (avant le sevrage), à 6,25 mg/kg : ↓ significative de l'indice de viabilité - indice moyen de portée (%) et taux de survie global - indice moyen de portée (%); M et F : au jour 1, ↓ significative du poids corporel moyen. Ratons F ₁ : aucun signe clinique et aucune anomalie; F ₂ : aucune anomalie fœtale. DSENO F ₀ F : < 1,56 mg/kg; DSENO portées F ₁ : 1,56 mg/kg; DSENO portées F ₂ : 6,25 mg/kg

^a DSENO : dose sans effet nocif observé

[#] Doses en mg d'HYDROmorphone base

RÉFÉRENCES

Stade préclinique

1. Dow Chemical Company. POLYOX Water-Soluble Resins Applications. *Dow Chemical Company*. 2006. Site Web de la Dow Chemical Company. Information on the Pharmaceutical use of POLYOX Water Soluble Resins. <http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/Polyox.pdf>, consulté le 2 août 2013.
2. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, Desai N, ^{MC}Namara PJ. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy* 2003; 23(2):153-158.
3. Fields HL. Brainstem mechanisms of pain modulation: anatomy and physiology. Dans : Opioids II, éd. Herz A, Akil H, Simon EJ, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, *Handbook of Experimental Pharmacology* 1993; 104/II:3-20
4. Knapp RJ, Malatynska E, Collins N, Fang L, Wang JY, Hruby VJ, Roeske WR, Yamamura HJ. Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors. *FASEB J* 1995; 9:516-525.
5. Mignat C, Wille U, Ziegler A. Affinity profile of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sci* 1995; 56(10):793-799
6. Muentner, K. The effects of opioids on cardiac electrophysiology, white paper review, *Knoll AG*, 2000 (1-10).
7. Smyth Jr HF, Weil CS, Woodside MD, Knaak JB, Sullivan LJ, Carpenter CP. Experimental toxicity of a high molecular weight poly (ethylene oxide). *Toxicol & Applied Pharmacol* 1969; 16: 442-445

Stade clinique

1. Angst MS, Drover DR, Lötsch J, Ramaswamy B *et al.* Pharmacodynamics of orally administered sustained-release hydromorphone in humans. *Anesthesiology* 2001; 94:63-73.
2. Drover DR, Angst MS, Valle M *et al.* Input characteristics and bioavailability after administration of immediate and a new extended-release formulation of hydromorphone in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97:827-36.
3. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK *et al.* Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS[®] osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23(5):355-368.
4. Sathyan G, Xu E, Thippawong J, Gupta SK. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS[®] formulation of hydromorphone in the presence and absence of food. *B^{MC} Clinical Pharmacology* 2007; 7:2.

5. Sathyan G, Xu E, Thippawong J, Gupta SK. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clinical Pharmacology* 2007; 7:3 doi:10.1186/1472-6904-7-3
La version électronique de cet article est intégrale et peut être consultée en ligne à l'adresse suivante : <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/7/3>.
6. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor IC, and Thippawong, J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(5): 981-989.
7. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thippawong, J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS[®] hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic , moderate to severe osteoarthritis pain: Results of a 6-weeks, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clinical Therapeutics* 2007; 29(5): 874-888.
8. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Once-daily OROS[®] hydromorphone for the management of chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. *Int J Clin Pract* 2007; 6(10):1671-1676.
9. Gupta S, Sathyan, G. Providing Constant Analgesia with OROS-Hydromorphone, *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 33(2S): S19-S24
10. Sathyan G, Sivakumar K, Thippawong J. Pharmacokinetic Profile of a 24-Hour Controlled-Release OROS[®] Formulation of Hydromorphone in the Presence of Alcohol. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(1):297-305.
11. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36:343-352.
12. Gajria K, Kosinski M, Schein J, Kavanagh S, and Dubois D. Health-related quality-of-life outcomes in patients treated with push-pull OROS hydromorphone versus extended-release oxycodone for chronic hip or knee osteoarthritis pain, A randomized, open-label, parallel-group multicenter study. *Patient* 2008; 1(3): 223-238.
13. Hanna M, Thippawong J and the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2008; 7:17. doi: 10.1186/1472-684X-7-17.
14. Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, Khanna S, Tudor IC, Skowronski R, Thippawong J. Long-term safety, tolerability and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain. *J Opioid Management* 2009; 5(2): 97-105.
15. Hanna M, Tuca A, Thippawong J. An open-label, 1-year extension study of the long-term safety and efficacy of once-daily OROS[®] hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2009, **8**:14doi:10.1186/1472-684X-8-14.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^NJURNISTA®

Comprimés de chlorhydrate d'HYDROMorphone à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **JURNISTA®** 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 **JURNISTA®** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez JURNISTA® comme il vous a été prescrit, vous présentez des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort.**
- **Des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir avec l'utilisation de JURNISTA®, surtout si vous ne le prenez pas selon les directives.**
- **Ne donnez jamais JURNISTA® à une autre personne. La prise de ce médicament pourrait la tuer. Toute personne qui prend ne serait-ce qu'une dose de JURNISTA® sans avoir obtenu une ordonnance s'expose à un risque de surdose mortelle. Ce risque est particulièrement présent chez les enfants.**
- **Les nourrissons dont les mères ont pris JURNISTA® (pendant des périodes courtes ou longues, à des doses faibles ou élevées) à la fin de leur grossesse peuvent présenter des symptômes de sevrage mettant leur vie en danger. Ce phénomène peut survenir dans les jours qui suivent l'accouchement et jusqu'à quatre semaines après la naissance de l'enfant. Si vous constatez des changements dans la respiration de votre bébé (respiration faible, difficile ou rapide), s'il est anormalement difficile à calmer, s'il a des tremblements ou si ses selles sont plus abondantes, s'il éternue, bâille, vomit plus souvent ou a de la fièvre, amenez-le immédiatement chez le médecin.**

Pourquoi utilise-t-on JURNISTA®?

JURNISTA® est un médicament utilisé pour la prise en charge à long terme de la douleur lorsque :

- la douleur est si sévère qu'il est nécessaire d'utiliser des médicaments contre la douleur tous les jours, 24 heures sur 24;

- le médecin considère que les autres options thérapeutiques ne peuvent pas soulager efficacement la douleur dont vous souffrez.

N'UTILISEZ PAS JURNISTA® (« au besoin ») pour soulager une douleur que vous ne ressentez qu'à l'occasion.

Comment JURNISTA® agit-il?

JURNISTA® est un antidouleur appartenant à la classe des médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses précises dans la moelle épinière et le cerveau.

Si votre douleur persiste, appelez votre médecin.

Vous devez toujours suivre attentivement les directives de votre médecin. Il ne faut pas modifier ou arrêter votre traitement par JURNISTA® sans le consulter d'abord.

Quels sont les ingrédients de JURNISTA®?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate d'HYDROMorphone

Ingrédients non médicinaux : butylhydroxytoluène, acétate de cellulose, triacétylglycérol (8, 16 et 32 mg seulement), oxyde de fer rouge (4 et 8 mg seulement), oxyde de fer jaune (4, 16 et 32 mg seulement), hypromellose, oxyde de fer noir, lactose anhydre, lactose monohydraté (8, 16 et 32 mg seulement), macrogol, stéarate de magnésium, oxyde de polyéthylène, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane

JURNISTA® peut contenir des traces de métabisulfite de sodium.

Sous quelles formes se présente JURNISTA® ?

comprimés enrobés durs insolubles de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg à libération prolongée.

JURNISTA® ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate d'HYDROMorphone ou à l'un des autres ingrédients de JURNISTA®
- votre douleur peut être contrôlée par l'utilisation occasionnelle de médicaments contre la douleur, y compris ceux qui sont offerts en vente libre
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou des problèmes de poumons
- vous avez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous avez subi une chirurgie ou vous avez des problèmes médicaux qui pourraient être associés à un rétrécissement intestinal ou des « anses borgnes » intestinales
- vous avez des douleurs abdominales intenses et soudaines dont la cause n'a pas encore été établie
- vous êtes alcoolique
- vous avez une blessure à la tête ou d'autres facteurs de risque de manifestations épileptiques
- vous devez subir très prochainement ou avez subi récemment une chirurgie prévue
- vous prenez aussi des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (médicaments utilisés dans le traitement de la dépression) ou avez pris de tels médicaments au cours des 14 jours qui ont précédé le traitement par JURNISTA®

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou êtes en travail
- vous êtes atteint d'une maladie héréditaire rare qui joue un rôle dans l'utilisation du lactose par votre organisme (le lactose est l'un des ingrédients de JURNISTA®)
- vous avez moins de 18 ans

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre JURNISTA®. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez d'autres problèmes médicaux (entre autres, difficulté à uriner ou à respirer, ou des problèmes de cœur, de poumons, de cerveau, de foie, d'hormones ou de reins)
- vous avez une maladie intestinale inflammatoire, un blocage intestinal, un problème de vésicule biliaire ou de canal biliaire
- vous avez des problèmes de pancréas
- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool
- vous souffrez de constipation chronique grave
- vous avez une maladie grave des reins, du foie ou du cœur
- vous avez une tension artérielle basse
- vous avez des problèmes de glande thyroïde, surrénale ou prostatique

Autres mises en garde

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière avant de connaître les effets que JURNISTA® a sur vous. Une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère sont possibles, surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec JURNISTA® :

- alcool, y compris les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez JURNISTA®. Ces substances pourraient provoquer de la somnolence, une respiration plus lente, faible ou superficielle, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle
- autres médicaments sédatifs qui pourraient augmenter la somnolence causée par JURNISTA®
- autres analgésiques opioïdes (pour soulager la douleur)
- anesthésiques généraux (utilisés lors d'une chirurgie)
- benzodiazépines (utilisées pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété)
- drogues illicites
- antidépresseurs (contre la dépression ou les troubles de l'humeur). Ne prenez pas JURNISTA® si vous prenez déjà des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez pris des IMAO au cours des 14 jours précédant le traitement par JURNISTA®

- médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves comme la schizophrénie
- antihistaminiques (pour soulager les allergies)
- anti-émétiques (pour prévenir les vomissements)
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- certains médicaments pour le cœur (les bêta-bloquants)

Comment prendre JURNISTA®?

Avalez le comprimé entier. Il ne faut pas diviser, croquer, dissoudre, ni broyer le comprimé. Une trop grande quantité du médicament serait alors libérée d'un seul coup dans le sang et cela vous exposerait à une dose potentiellement toxique d'hydromorphone.

Dose initiale habituelle pour adulte

La dose est déterminée de façon individuelle. Assurez-vous de suivre à la lettre les instructions de votre médecin sur la dose à prendre.

Prenez JURNISTA® une fois par jour, comme votre médecin vous l'a indiqué. Les comprimés JURNISTA® doivent être avalés entiers avec un verre d'eau à peu près à la même heure tous les jours. JURNISTA® possède une enveloppe dure qui ne se dissout pas. Si vous remarquez, dans vos selles, quelque chose qui ressemble à un comprimé JURNISTA®, n'ayez aucune crainte. Ce n'est que l'enveloppe extérieure du comprimé.

Surdose

Une respiration anormalement lente ou faible, des étourdissements, une confusion, une somnolence ou une sédation extrême, la fatigue, une incapacité à réfléchir, à parler ou à marcher normalement, une sensation d'évanouissement imminent, une peau moite, des petites pupilles ou une tension artérielle basse sont tous des signes précoces de surdosage. Les effets d'un surdosage peuvent s'aggraver et entraîner un coma (inconscience), un arrêt respiratoire ou la mort.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de JURNISTA®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses en même temps. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre le médicament.

Arrêt du traitement par JURNISTA®

N'arrêtez pas d'utiliser JURNISTA® subitement, car des effets secondaires indésirables, comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anxiété et des tremblements, pourraient se manifester. Votre médecin pourra vous indiquer la meilleure façon de cesser d'utiliser JURNISTA®.

Renouvellement d'une ordonnance de JURNISTA®

Vous devrez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous aurez besoin de comprimés JURNISTA®. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin avant qu'il ne vous reste plus de médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JURNISTA®?

Lorsque vous prenez JURNISTA®, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient se manifester sont :

- Somnolence, insomnie
- Étourdissements, évanouissements
- Nausées, vomissements, manque d'appétit, bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons, sensation de brûlure cutanée
- Transpiration
- Constipation
- Brûlure d'estomac

Lorsque vous commencez à prendre JURNISTA®, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien au sujet des mesures à prendre pour prévenir la constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence, sédation ou étourdissements extrêmes, manque de tonus/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réactions allergiques : éruption			✓

cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave, nausées.			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère.	✓		

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

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site MedEffet® (www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet® (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez les comprimés inutilisés ou périmés de JURNISTA® dans un endroit sûr afin d'éviter le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle. Gardez hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Conservez JURNISTA[®] entre 15 et 25 °C.

Comment se débarrasser des comprimés périmés ou inutilisés ?

Ne jetez jamais les comprimés JURNISTA[®] dans les ordures ménagères, car des enfants ou des animaux domestiques pourraient les trouver. Vous devez rapporter le médicament à la pharmacie pour qu'il soit éliminé de manière appropriée.

Pour en savoir plus sur JURNISTA[®]

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca); sur le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada) ou en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Markham (Ontario) L3R 0T5

Dernière révision : mai 2017