

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NTEVA-MORPHINE SR

Comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine dosés à
15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg

Norme Teva

Analgésique opiacé

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 1A9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 12 juin 2018

N° de contrôle de la présentation : 215463

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
STABILITÉ ET CONSERVATION	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ÉTUDES CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES.....	38
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS	36

N^o TEVA-MORPHINE SR
 (Comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine)
 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	<i>Comprimés à libération prolongée /</i> <i>15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg</i>	<p>Noyau du comprimé (toutes les teneurs) : Acide stéarique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, silice colloïdale et stéarate de magnésium.</p> <p>Enrobage des comprimés (toutes les teneurs) : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350, talc.</p> <p>Autres ingrédients selon la teneur :</p> <p>15 mg : D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium</p> <p>30 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium D&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium</p> <p>60 mg : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium</p> <p>100 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium</p> <p>200 mg : D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TEVA-MORPHINE SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) est indiqué pour le traitement de la douleur d'intensité telle, que son soulagement requiert l'emploi quotidien, continu et prolongé d'un opiacé. Les critères suivants doivent s'appliquer :

- la douleur répond aux opiacés et
- il n'existe pas d'autres options thérapeutiques appropriées pour la soulager.

TEVA-MORPHINE SR ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

Personnes âgées (> 65 ans)

Compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence et amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et pathologies particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

La posologie requise varie considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques du patient (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et pathologies particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-MORPHINE SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au principe actif (morphine), aux autres analgésiques opiacés ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Occlusion gastro-intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténose) ou toute affection qui perturbe le transit intestinal (p. ex. tout type d'iléus).
- Abdomen aigu soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Douleur légère, intermittente ou de courte durée pouvant être soulagée par d'autres analgésiques.
- Douleur aiguë, y compris dans le contexte d'une chirurgie ambulatoire.
- Asthme bronchique aigu ou grave, trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou état de mal asthmatique.

- Dépression respiratoire aiguë, élévation de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang et cœur pulmonaire.
- Alcoolisme aigu, delirium tremens et troubles convulsifs.
- Dépression grave du SNC, augmentation de la pression intracrânienne ou céphalo-rachidienne, tumeur cérébrale et/ou traumatisme crânien.
- Arythmies cardiaques.
- Prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours précédant le traitement par **TEVA-MORPHINE SR**).
- Pendant l'allaitement, la grossesse, le travail et l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions d'emploi

En raison des risques d'accoutumance, d'abus et de mésusage que comporte, même aux doses recommandées, l'usage des opiacés, et compte tenu des risques plus importants de surdosage et de décès avec les préparations opiacées à libération prolongée, TEVA-MORPHINE SR® (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opiacés) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Accoutumance, abus et mésusage

TEVA-MORPHINE SR peut entraîner une accoutumance aux opiacés et faire l'objet d'abus et de mésusage, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire. De plus, l'apparition de tels comportements ou état doit être surveillée régulièrement chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TEVA-MORPHINE SR doit être conservé dans un endroit sûr, à l'abri du vol ou du mésusage.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSAGE

L'utilisation de TEVA-MORPHINE SR peut entraîner une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou même mortelle. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. La survenue d'une telle dépression doit donc être surveillée de près, en particulier lorsque le traitement vient d'être amorcé ou que la dose de TEVA-MORPHINE SR vient d'être augmentée.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR à 15, 30, 60 et 100 mg doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients doivent en outre être avertis des dangers liés à l'utilisation des opioïdes, notamment du risque de surdosage mortel. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être divisé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé entier.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle de TEVA-MORPHINE SR, même s'il ne s'agit que d'une seule dose, peut donner lieu à un surdosage mortel, en particulier chez les enfants (pour connaître les directives d'élimination appropriée de ce médicament, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés

L'utilisation prolongée de TEVA-MORPHINE SR durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal potentiellement mortel chez le nourrisson (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

Comme elle est susceptible d'entraîner de dangereux effets additifs causant des blessures graves ou le décès, l'ingestion concomitante d'alcool et de TEVA-MORPHINE SR doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- L'utilisation concomitante de TEVA-MORPHINE SR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC ne doit se faire que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces.
- Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis.
- Chez tous les patients, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Généralités

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR (comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine) dosés à 15 mg, 30 mg, 60 mg ou 100 mg doivent être avalés entiers. Ils ne doivent être ni coupés, ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, car cela pourrait entraîner une trop grande libération de morphine à la fois et l'absorption rapide d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seuls les comprimés à 200 mg portent une rainure et peuvent être divisés en deux. Le demi-comprimé ainsi obtenu doit lui aussi être avalé tel quel.

Les comprimés à 100 mg et à 200 mg de TEVA-MORPHINE SR ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent bien les opiacés (voir aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En effet, lorsqu'administré dans ces teneurs, TEVA-MORPHINE SR peut causer une dépression respiratoire mortelle s'il est administré à des patients qui n'ont pas été exposés au préalable à des doses équivalentes quotidiennes de morphine de 200 mg ou plus. Il faut donc être prudent quand on prescrit les comprimés TEVA-MORPHINE SR dans les teneurs mentionnées.

On doit aviser les patients de ne pas donner TEVA-MORPHINE SR à une personne autre que celle à qui ce médicament a été prescrit et, à ce titre, une utilisation inappropriée peut avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **TEVA-MORPHINE SR**, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas après une augmentation de la dose de morphine pourrait se produire, particulièrement aux doses élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de morphine ou de passer à un autre opiacé.

Accoutumance, abus et mésusage

Comme tous les opiacés, **TEVA-MORPHINE SR** peut faire l'objet d'abus et de mésusage susceptibles d'entraîner un surdosage ou la mort. Il doit donc être prescrit et manipulé avec précaution.

Le risque clinique d'abus et d'accoutumance liés aux opiacés doit être évalué chez tout patient devant se faire prescrire de tels agents. Les signes de mésusage et d'abus doivent en outre être surveillés régulièrement.

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie des opiacés, tel **TEVA-MORPHINE SR**, chez des patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites, mais les craintes suscitées par le risque d'abus, d'accoutumance ou d'emploi inapproprié de ces médicaments ne doivent pas nuire au traitement approprié de la douleur.

En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, le talc en particulier, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques, qui peuvent aussi entraîner la mort.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Système cardiovasculaire

L'administration de morphine peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Pharmacodépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opiacés, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée de **TEVA-MORPHINE SR**; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

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

La dose des patients recevant un traitement prolongé doit être réduite graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'interruption brusque du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opiacés. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'analgésiques opioïdes, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements.

Une dépendance physique accompagnée ou non de dépendance psychologique tend à apparaître avec l'administration chronique du médicament. L'interruption du traitement par des opioïdes ou l'administration d'antagonistes opioïdes peut entraîner un syndrome d'abstinence. Quand l'administration des opioïdes est appropriée et le sevrage est graduel, ces symptômes sont habituellement légers.

Emploi en cas d'accoutumance ou d'alcoolisme

TEVA-MORPHINE SR est un opiacé dont l'emploi n'a pas été approuvé pour la prise en charge des troubles de dépendance. Chez les personnes souffrant d'une dépendance médicamenteuse ou alcoolique, active ou en rémission, son emploi est indiqué pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opiacée. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter un risque plus élevé de dépendance à **TEVA-MORPHINE SR**; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Effets endocriniens

Insuffisance surrénalienne: Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, le plus souvent après une période d'au moins un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne est caractérisée par des signes et symptômes non spécifiques, notamment les suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse et hypotension. Si on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic par test diagnostique le plus tôt possible. Une fois le diagnostic posé, il faut traiter l'insuffisance surrénalienne à l'aide de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de récupérer et poursuivre le traitement par des corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. On peut faire l'essai d'autres opioïdes, car dans certains cas l'insuffisance

surrénalienne ne s'est pas manifestée. À ce jour, on ne possède pas d'information identifiant un opioïde qui serait particulièrement associé à l'insuffisance surrénalienne.

Troubles gastro-intestinaux

Il a été démontré que la morphine (et d'autres opiacés morphinomimétiques) ralentit la motilité intestinale. La morphine peut brouiller le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients qui ont des troubles abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements** et **Constipation**).

Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opiacés

L'utilisation prolongée d'un opiacé durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opiacés chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral.

L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient selon l'opiacé utilisé, la durée de l'utilisation, le moment où la mère a reçu la dernière dose, l'ampleur de celle-ci et la vitesse d'élimination du médicament chez le nouveau-né.

TEVA-MORPHINE SR est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Troubles neurologiques

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit employer la morphine avec une prudence extrême et à des doses réduites si elle est administrée en concomitance avec d'autres analgésiques opiacés, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et de la sédation profonde ou même un coma peuvent en résulter.

Lorsqu'on envisage de prescrire une telle association médicamenteuse, il faut songer à réduire considérablement la dose d'un ou des deux produits et surveiller étroitement les patients. La consommation d'alcool est à proscrire durant le traitement par **TEVA-MORPHINE SR**, sans quoi le risque d'effets secondaires dangereux peut augmenter (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un

autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante de **TEVA-MORPHINE SR** et de benzodiazépines, d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que la réponse de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC médicament soit connue. L'utilisation d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites) peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TEVA-MORPHINE SR ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs des opiacés sur la respiration ainsi que sur leurs effets subjectifs. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Patients qui souffrent de troubles convulsifs : Patients qui souffrent de troubles convulsifs : Le sulfate de morphine contenu dans **TEVA-MORPHINE SR** peut aggraver les convulsions chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs et peut induire ou aggraver des crises épileptiques dans certaines situations cliniques. Par conséquent, **TEVA-MORPHINE SR** ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique : **TEVA-MORPHINE SR** pourrait entraîner une affection rare mais potentiellement mortelle découlant de l'administration concomitante d'agents sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). L'administration de l'agent sérotoninergique doit être interrompue si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome avec fluctuation rapide possible des signes vitaux, modification de l'état mental comprenant la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) se produisent. Le cas échéant, un traitement de soutien symptomatique doit être amorcé. En raison du risque de syndrome sérotoninergique, **TEVA-MORPHINE SR** ne doit pas être combiné avec des IMAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres agents sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien : Les effets déresseurs de la morphine sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être grandement élevés en présence d'une augmentation préalable de la pression intracrânienne due à un traumatisme. De plus, la morphine peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent le tableau clinique des patients qui présentent un traumatisme crânien. Chez ces patients, on doit utiliser la morphine avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Crises convulsives : La morphine peut abaisser le seuil de crise chez les patients présentant des antécédents d'épilepsie.

Considérations périopératoires

L'emploi de **TEVA-MORPHINE SR** n'est pas recommandé avant une intervention chirurgicale ni dans les 24 heures suivantes.

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre intervention visant à soulager la douleur ne devraient pas prendre **TEVA-MORPHINE SR** dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ni durant la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le patient doit poursuivre le traitement par **TEVA-MORPHINE SR** après son rétablissement, il faut lui administrer une nouvelle posologie adaptée à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opiacés doit être considéré en fonction du tableau clinique.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par un professionnel de la santé possédant une formation et une expérience adéquates (p. ex. un anesthésiste).

Il a été démontré que la morphine (et d'autres opiacés morphinomimétiques) ralentit la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, particulièrement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opiacée. Il faut surveiller les patients sous opiacés après une intervention chirurgicale afin de déceler toute diminution de la motilité intestinale. Il convient d'adopter les mesures de soutien standard.

Perturbations psychomotrices

TEVA-MORPHINE SR peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Les patients doivent donc en être avertis. On doit également prévenir les patients des effets de la morphine quand elle est administrée avec d'autres déresseurs du SNC, y compris d'autres opiacés, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool.

Troubles respiratoires

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle ont été signalés par suite de l'utilisation d'opiacés, même aux doses recommandées. Or si elle

n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive de ce dernier, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste des opiacés. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opiacés peut aggraver les effets sédatifs de ceux-ci.

Bien qu'une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir en tout temps, c'est au moment où le traitement par **TEVA-MORPHINE SR** commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par **TEVA-MORPHINE SR**, ainsi qu'après toute augmentation de la dose.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose de **TEVA-MORPHINE SR** (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En effet, une surestimation de la dose de **TEVA-MORPHINE SR**, lors de la substitution de cet agent à un autre opiacé, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose.

TEVA-MORPHINE SR en comprimés à 100 mg et à 200 mg n'est destinée qu'aux patients qui tolèrent les opiacés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Ces teneurs de comprimés peuvent causer une dépression respiratoire mortelle si elles sont administrées à des patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses équivalentes quotidiennes de morphine de 200 mg ou plus. Il faut être prudent quand on prescrit ces teneurs de comprimés.

Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par **TEVA-MORPHINE SR** et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de **TEVA-MORPHINE SR** pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de **TEVA-MORPHINE SR** est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Renseignements à communiquer aux patients

Un feuillet de renseignements devrait être remis aux patients qui se font prescrire **TEVA-MORPHINE SR**.

Le médecin prescripteur devrait également fournir les consignes et les informations suivantes au patient :

1. L'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, potentiellement mortelles.
2. **TEVA-MORPHINE SR** contient de la morphine, un analgésique opiacé.
3. **TEVA-MORPHINE SR** doit être pris selon les directives du médecin. Il ne faut pas modifier la dose sans avoir auparavant consulté un médecin.
4. Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** doivent être avalés entiers (il ne faut pas les couper, les briser, les mâcher, les dissoudre ou les écraser), en raison du risque de surdose mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.
5. Les patients doivent signaler les épisodes de douleur et les effets indésirables qui surviennent pendant le traitement. Il est essentiel d'individualiser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner **TEVA-MORPHINE SR** et l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
7. Les patients qui prennent d'autres médicaments ou qui en prendront d'autres en association avec **TEVA-MORPHINE SR** doivent en aviser leur médecin ou leur pharmacien.
8. Lorsqu'une interruption du traitement par **TEVA-MORPHINE SR** est indiquée, il peut être préférable de réduire progressivement la dose de **TEVA-MORPHINE SR**, car un arrêt brusque du traitement risque de provoquer des symptômes de sevrage.
9. Les effets indésirables les plus courants du traitement par **TEVA-MORPHINE SR** sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements.
10. **TEVA-MORPHINE SR** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution d'activités comportant des risques (p. ex. la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines). Les patients qui commencent à prendre **TEVA-MORPHINE SR** ou dont la dose a été modifiée ne doivent pas conduire de véhicule, ni utiliser de machines, sauf s'ils tolèrent les effets de **TEVA-MORPHINE SR**.

11. Les patients qui sont atteints de troubles convulsifs ne doivent pas prendre **TEVA-MORPHINE SR**.
12. **TEVA-MORPHINE SR** a un potentiel toxicomanogène. Les patients doivent protéger leurs comprimés du vol ou d'un usage détourné.
13. **TEVA-MORPHINE SR** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
14. Les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir doivent consulter un médecin avant de commencer ou de poursuivre un traitement par **TEVA-MORPHINE SR**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **TEVA-MORPHINE SR**.

Fonction sexuelle / Reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associées à une baisse du taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience postcommercialisation**).

Populations particulières

Groupes vulnérables : On doit administrer la morphine avec prudence aux patients ayant des antécédents de convulsions ou de consommation abusive d'alcool ou de médicaments, et réduire la dose chez les personnes âgées ou affaiblies, et les patients qui présentent une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale grave, une insuffisance corticosurrénale (p. ex. maladie d'Addison), un trouble des voies biliaires, une hypotension accompagnée d'hypovolémie, une hypothyroïdie, une hypertrophie prostatique ou un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Des études menées chez l'animal ont montré que la morphine et d'autres opiacés peuvent avoir des effets tératogènes. Chez l'humain, on ne sait pas si la morphine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse ni si elle peut modifier la capacité de reproduction. Étant donné que **TEVA-MORPHINE SR** traverse la barrière placentaire, il est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation prolongée d'un opiacé durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opiacés chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opiacés**).

Travail, accouchement et allaitement : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, **TEVA-MORPHINE SR** est contre-indiqué durant l'allaitement, ainsi que pendant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes à la mère peut causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. L'utilisation de **TEVA-MORPHINE SR** dans cette population requiert que l'on ait de la naloxone (un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes) à portée de main.

Enfants (< 18 ans) : La posologie requise varie considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques du patient.

La dose initiale appropriée pour les enfants qui sont sous analgésiques non opiacés ou sous opiacés à faible dose et dont la douleur n'est pas adéquatement soulagée est de 0,5 à 1 mg/kg de **TEVA-MORPHINE SR** par voie orale toutes les 12 heures.

Personnes âgées (> 65 ans) : On doit déterminer la dose avec prudence chez les personnes âgées, et commencer généralement par la plus faible dose de la gamme posologique pour l'augmenter lentement, compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants.

Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes. On doit administrer **TEVA-MORPHINE SR** avec prudence et à plus faibles doses aux personnes âgées ou affaiblies. La dose initiale devrait généralement être la plus faible dose de la gamme posologique.

Effet de l'alcool sur la dissolution *in vitro* des comprimés

L'augmentation de la concentration d'alcool dans le milieu de dissolution a entraîné une diminution du taux de libération de la morphine contenue dans les comprimés à libération prolongée. On ignore la portée clinique de ces constatations.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée sont similaires à ceux des autres analgésiques opiacés et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opiacés incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets secondaires les plus courants des comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine sont la constipation, les étourdissements, l'hyperhidrose, les nausées, la sédation et les vomissements.

Sédation : La plupart des patients éprouvent un certain degré de sédation au début du traitement. Cela est dû au moins en partie au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La somnolence disparaît en général après trois à cinq jours et n'est habituellement pas source d'inquiétude dans la mesure où elle n'est pas trop marquée ni associée à un manque de stabilité ni à de la confusion. Si toute sédation excessive persiste, il faut en trouver la raison. Par exemple : administration concomitante de sédatifs, insuffisance hépatique ou rénale, insuffisance respiratoire exacerbée, doses trop élevées pour pouvoir être tolérées par un patient âgé ou un patient plus malade que l'on croyait. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut

l'augmenter avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge. En raison de la clairance plus faible du médicament chez les sujets de plus de 50 ans, la dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié, ou moins, de la dose habituelle administrée à des sujets plus jeunes.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire courant au début d'un traitement par un analgésique opiacé; on croit qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation du système vestibulaire et par le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un certain temps lorsque le traitement est administré de façon continue. Quand on instaure un traitement par un opiacé en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez les patients cancéreux, il faut exclure les autres causes possibles de nausées, dont les suivantes : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, invasion tumorale du plexus coélique et utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées qui persistent malgré une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique provoquée par les opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement chronique par des agents favorisant la motilité gastro-intestinale.

Constipation : Presque tous les patients qui prennent des opiacés de façon régulière souffrent de constipation. Dans certains cas, particulièrement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé par opiacés. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Étant donné qu'un fécalome peut se manifester par une encoprésie, on doit exclure la présence de constipation chez les patients sous opiacés avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec la prise de **TEVA-MORPHINE SR** et d'autres analgésiques opioïdes. Ces effets indésirables sont classés par système organique et par fréquence selon les définitions suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données recueillies).

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Fréquents : asthénie, fatigue, malaise, prurit, faiblesse, sédation

Peu fréquents : œdème périphérique

Fréquence inconnue : tolérance au médicament, syndrome de sevrage des opioïdes, syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

Troubles cardiaques :

Peu fréquents : palpitations

Rares : évanouissements

Fréquence inconnue : tachycardie supraventriculaire, bradycardie

Troubles auriculaires et labyrinthiques :

Peu fréquents : vertiges

Troubles endocriniens : un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique caractérisé par une hyponatrémie secondaire à l'excrétion réduite de l'eau libre peut être important (une surveillance des électrolytes peut être nécessaire)

Troubles oculaires :

Peu fréquents : troubles visuels

Fréquence inconnue : myosis

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : constipation, nausées

Fréquents : douleurs abdominales, anorexie, sécheresse de la bouche, vomissements

Peu fréquents : dyspepsie, iléus, altération du goût

Troubles hépatiques et biliaires :

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : douleurs biliaires, exacerbation d'une pancréatite

Troubles du système immunitaire :

Peu fréquents : hypersensibilité

Fréquence inconnue : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du système nerveux :

Fréquents : étourdissements, céphalées, contractions musculaires involontaires, somnolence

Peu fréquents : convulsions, hypertonie, paresthésie, syncope, myoclonie

Fréquence inconnue : hyperalgésie

Troubles psychiatriques :

Fréquents : confusion, insomnie

Peu fréquents : agitation, euphorie, hallucinations, altération de l'humeur

Fréquence inconnue : pharmacodépendance, dysphorie, troubles de la pensée

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : rétention urinaire

Fréquence inconnue : spasme de l'urètre

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : bronchospasme, œdème pulmonaire, dépression respiratoire

Fréquence inconnue : diminution de la toux

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Fréquence inconnue : aménorrhée, baisse de la libido, dysfonction érectile

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : hyperhidrose, éruption cutanée

Peu fréquents : urticaire

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hypotension

Fréquence inconnue : hypertension

Expérience postcommercialisation

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée des opioïdes peut exercer une influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui mène à un déficit androgénique se manifestant par la baisse de la libido, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien de cause à effet des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est encore inconnu car, dans les études menées à ce jour, les facteurs de stress médicaux, physiques et psychologiques ainsi que le mode de vie influençant le taux d'hormones gonadiques, n'ont pas été maîtrisés adéquatement. Les patients présentant les symptômes d'un déficit androgénique doivent être soumis à une évaluation des paramètres de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit déterminer avec prudence la dose de **TEVA-MORPHINE SR** (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) et commencer par une dose plus faible chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex. alcool, autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques et antiémétiques), du glutéthimide, de la gabapentine ou des bêtabloquants, car ceux-ci peuvent renforcer l'effet dépresseur de **TEVA-MORPHINE SR** sur le SNC (p. ex. la dépression respiratoire). La consommation d'alcool est à proscrire durant le traitement par **TEVA-MORPHINE SR**, sans quoi le risque d'effets secondaires dangereux peut augmenter

Interactions médicament-médicament

De façon générale, on peut contrecarrer les effets de la morphine avec des agents acidifiants et les potentialiser avec des agents alcalinisants. L'effet analgésique de la morphine est potentialisé par les amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol.

Warfarine et autres dérivés de la coumarine : La morphine peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine et d'autres anticoagulants.

Administration concomitante avec des analgésiques opiacés à effet mixte

(agonistes/antagonistes) : Les analgésiques opiacés à effet agoniste et antagoniste (p. ex. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un analgésique opiacé à effet agoniste pur comme la morphine. En pareille situation, les analgésiques à effet mixte peuvent réduire l'effet analgésique de la morphine et/ou provoquer des symptômes de sevrage chez ces patients.

Inhibiteurs de la MAO : Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase intensifient les effets des opiacés, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **TEVA-MORPHINE SR** est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris au cours des 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Agents sérotoninergiques : La coadministration de sulfate de morphine et d'un agent sérotoninergique comme un inhibiteur du recaptage de la sérotonine ou de la noradrénaline peut augmenter le risque d'un syndrome sérotoninergique, un état pouvant menacer la vie du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques**).

Interactions médicament-aliments

La prise d'aliments n'a pas d'effet significatif sur le degré d'absorption de la morphine que renferment les comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine.

Interactions médicament-herbes médicinales

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si la morphine avait un quelconque effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non, quelle que soit la dose administrée. En outre, le risque augmente avec l'accroissement de la dose. Dans le cadre d'un emploi non palliatif pour le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses, on recommande que la dose de **TEVA-MORPHINE SR** ne dépasse pas 90 mg (sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée). Étant donné que la probabilité d'effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, du niveau de douleur du patient ainsi que de son degré de tolérance personnelle à la douleur, la prescription de **TEVA-MORPHINE SR** doit être précédée d'une évaluation du risque chez chaque patient particulier. De plus, on doit évaluer le niveau de douleur du patient régulièrement, afin de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre l'administration de **TEVA-MORPHINE SR** et, le cas échéant, de déterminer la dose la plus appropriée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement ou diminution de la dose**).

TEVA-MORPHINE SR® (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opiacés) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR à 15 mg, 30 mg, 60 mg ou 100 mg doivent être pris entiers. Le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre peut en effet entraîner une trop grande libération de morphine à la fois et l'absorption rapide d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seuls les comprimés à 200 mg portent une rainure et peuvent être divisés en deux. Le demi-comprimé ainsi obtenu doit lui aussi être avalé tel quel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'administration et la posologie de la morphine doivent être individualisées en tenant compte des propriétés du médicament. De plus, il faut tenir compte de la nature et de l'intensité de la douleur, ainsi que de l'état général du patient. Il faut accorder une importance particulière aux médicaments administrés précédemment ou de façon concomitante.

Comme c'est le cas pour tout autre analgésique opiacé, l'utilisation de la morphine pour soulager la douleur persistante doit être précédée d'une évaluation approfondie de l'état du patient ainsi que du diagnostic de la douleur spécifique et de ses causes. L'utilisation d'opiacés pour soulager les douleurs chroniques comme la douleur cancéreuse, si importante soit-elle, ne doit représenter qu'une partie de la démarche visant à traiter la douleur, qui doit comprendre également d'autres modes de traitement ou d'autres médicaments, des mesures non médicamenteuses et un soutien psychosocial.

TEVA-MORPHINE SR doit être utilisé avec prudence au cours des 24 heures qui précèdent et qui suivent une intervention chirurgicale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires*).

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** ne sont pas indiqués pour l'administration par voie rectale.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans aliments, avec un verre d'eau.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : Les besoins posologiques individuels varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

La dose initiale la plus fréquente est de 30 mg par voie orale toutes les 12 heures.

Patients de plus de 50 ans : Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes.

Personnes âgées (> 65 ans) : Compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence et amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique

Enfants (< 18 ans) : La posologie requise varie considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques du patient.

La dose initiale appropriée de **TEVA-MORPHINE SR** est de 0,5 à 1 mg/kg administrée par voie orale toutes les 12 heures pour les enfants dont la douleur n'est pas adéquatement contrôlée par des produits non opiacés ou des opiacés à faible dose.

Patients qui ne sont pas sous opiacés au moment de l'instauration du traitement par la morphine : La posologie initiale de **TEVA-MORPHINE SR** chez les adultes qui ne sont pas sous analgésiques opiacés est habituellement de 30 mg par voie orale, toutes les 12 heures.

Patients sous opiacés : On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales de morphine à **TEVA-MORPHINE SR** en utilisant la même posologie quotidienne totale de morphine divisée en deux doses de **TEVA-MORPHINE SR**, administrées à 12 heures d'intervalle.

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

Patients sous médicaments non opiacés : Si le patient reçoit déjà un analgésique non opiacé, il peut continuer à le prendre. Toutefois, si le traitement non opiacé est interrompu, il faut envisager de compenser la perte de son effet en augmentant la dose de l'opiacé. **TEVA-MORPHINE SR** peut être utilisé sans danger en même temps qu'un analgésique non opiacé administré selon la posologie habituelle.

Rotation des opioïdes : Les rapports de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations pharmacocinétiques régies par des facteurs génétiques et autres. Pour minimiser le risque de surdosage, il pourrait être approprié d'envisager des réductions de la dose allant de 25 à 50 % de la dose équianalgésique lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre. Par la suite, on peut augmenter la dose au besoin pour atteindre la dose d'entretien appropriée.

Opioïde	Pour convertir à l'équivalent morphine oral, multiplier par	Pour convertir à partir de l'équivalent morphine oral, multiplier par	Dose quotidienne équivalente à 90 mg DEM ^b
Morphine	1	1	90 mg/jour
Codéine	0,15	6,67	600 mg/jour
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/jour
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/jour
Tapentadol	0,3 – 0,4	2,5 – 3,33	300 mg/jour
Tramadol	0,1 – 0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalente à la morphine n'a pu être établie avec fiabilité.		

*** La dose maximale quotidienne de tramadol recommandée est de 300 mg – 400 mg, dépendamment de la préparation.

- a D'après les Busse J. Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster, Hamilton (ON), 2017.
- b DEM : Dose d'équivalent morphine

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par la morphine. **Pour obtenir une posologie optimale adaptée à la douleur ressentie par le patient, il faut viser une administration régulière de la plus faible dose de morphine à libération prolongée (TEVA-MORPHINE SR) permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique, qui est de maîtriser la douleur de manière satisfaisante en maintenant les effets secondaires à un niveau acceptable.**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient. Une augmentation de la dose est parfois justifiée chez certains patients pendant les périodes d'activité physique.

Étant donné que **TEVA-MORPHINE SR** est libéré de manière prolongée, les modifications posologiques doivent généralement être espacées de 48 heures. Si une augmentation de la dose est nécessaire, elle doit être proportionnellement plus importante aux doses faibles (pourcentage d'augmentation par rapport à la dose précédente) qu'aux doses plus élevées. On recommande généralement d'augmenter la dose de comprimés **TEVA-MORPHINE SR** en respectant les paliers suivants : 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 et 200 mg. Si la dose dépasse 200 mg (400 mg/jour), il faut l'augmenter par paliers de 30 à 60 mg/dose.

TEVA-MORPHINE SR est conçu pour être administré toutes les 12 heures. Si la douleur réapparaît régulièrement à la fin de l'intervalle posologique, cela signifie généralement qu'il faut augmenter la dose, et non accroître la fréquence d'administration. Néanmoins, les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** peuvent être administrés toutes les 8 heures quand on juge que cela est nécessaire à l'optimisation des effets du médicament. Une administration plus fréquente (intervalle inférieur à 8 heures) n'est pas recommandée.

Ajustement ou diminution de la dose : L'administration chronique d'opioïdes, y compris de **TEVA-MORPHINE SR**, entraîne souvent une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite d'un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Une fois la douleur modérée ou intense soulagée, il faut tenter périodiquement de réduire la posologie de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut permettre l'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet du traitement.

Les patients qui suivent un traitement de longue durée doivent être sevrés graduellement du médicament si celui-ci n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui reçoivent un traitement approprié par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, les symptômes de sevrage sont généralement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La diminution progressive de la posologie doit être personnalisée et effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé du fait que la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement entraîneront une diminution de sa tolérance au médicament, et que par conséquent, si le traitement doit être repris plus tard, il faudra l'amorcer à la plus faible dose possible et augmenter cette dernière graduellement, afin d'éviter tout risque de surdosage.

Il est possible que les analgésiques opiacés ne soulagent que partiellement la douleur dysesthésique, l'algie postzostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement par un opiacé chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleurs; cependant, il peut être nécessaire d'envisager rapidement d'autres formes de soulagement de la douleur chez ces sujets.

Traitement des patients ayant besoin d'un médicament de secours

Certains patients qui prennent **TEVA-MORPHINE SR** à heures régulières peuvent avoir besoin d'analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre la douleur. Le choix d'un tel médicament doit tenir compte de la situation de chaque patient. **TEVA-MORPHINE SR** étant préparation à libération prolongée, on ne doit pas l'utiliser comme agent de secours.

Dose oubliée

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

Élimination

TEVA-MORPHINE SR doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clef, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. **TEVA-MORPHINE SR** ne doit pas être pris devant les enfants, car ces derniers pourraient faire de même.

Afin de prévenir l'exposition accidentelle d'un tiers au médicament (incluant les enfants et les animaux domestiques), on doit se défaire adéquatement des comprimés **TEVA-MORPHINE SR** inutilisés ou périmés dès qu'ils ne sont plus nécessaires. **TEVA-MORPHINE SR** ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et des mesures doivent être prises afin de le protéger contre le vol et le mésusage. On recommande au patient de consulter un pharmacien, afin de connaître au besoin les possibilités d'entreposage temporaire en attendant que le médicament puisse être retourné à la pharmacie pour y être éliminé de façon sécuritaire.

TEVA-MORPHINE SR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination des médicaments.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.
--

Symptômes : Un surdosage grave de morphine peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoires, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, de la confusion, une somnolence extrême évoluant vers la stupeur ou le coma, une pneumonie par aspiration, un myosis, une rhabdomyolyse évoluant vers l'insuffisance rénale, une hypotonie, une froideur ou une moiteur de l'épiderme et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Le myosis extrême est un signe de surdosage narcotique, mais n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). La mydriase marquée plutôt que le myosis peut accompagner l'hypoxie en cas de surdosage de morphine. Un surdosage grave peut causer de l'apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : On doit d'abord établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies aériennes et par une ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opiacés, est un antidote spécifique de la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle à la morphine. Par conséquent, on doit administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose initiale de naloxone par voie intraveineuse chez l'adulte est habituellement de 0,4 mg ou plus. On doit procéder en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée de l'action de la morphine, surtout en formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. De l'oxygène, des solutés intraveineux, des vasopresseurs et d'autres mesures de soutien doivent être utilisés au besoin.

Chez une personne qui présente une dépendance physique aux opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ces sujets. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, il faut faire preuve d'une grande prudence en commençant par 10 à 20 % de la dose initiale habituellement recommandée, puis en augmentant graduellement la dose.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé par l'organisme, surtout s'il s'agit d'une préparation à libération prolongée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La morphine est un analgésique opiacé qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs opiacés saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'humain, la morphine produit divers

effets, dont les suivants : analgésie, constipation résultant d'une baisse de la motilité gastro-intestinale, suppression du réflexe tussigène, dépression respiratoire résultant d'une baisse de réaction du centre respiratoire au CO₂, nausées et vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, perturbations de l'humeur, y compris euphorie et dysphorie, somnolence, confusion mentale et altération du système endocrinien et du système nerveux autonome.

Pharmacodynamie

La morphine est un opiacé agoniste. Des doses adéquates soulageront même les douleurs les plus intenses. D'un point de vue clinique, toutefois, des limites posologiques sont imposées par les réactions indésirables, essentiellement la dépression respiratoire, les nausées et les vomissements, qui peuvent être causés par les doses élevées.

Système cardiovasculaire : La morphine peut entraîner une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées de chaleur, les yeux rouges, la transpiration et/ou l'hypotension orthostatique.

Système nerveux central : Chez l'humain, la morphine exerce ses principaux effets pharmacologiques dans le SNC : analgésie, somnolence, sautes d'humeur, altérations mentales, dépression respiratoire, nausées ou vomissements, et myosis.

La morphine produit une dépression respiratoire par effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Elle déprime le réflexe de la toux par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour obtenir une analgésie.

La morphine entraîne le myosis, même dans le noir complet. Le myosis extrême est un signe de surdosage narcotique, mais n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). La mydriase marquée, plutôt que le myosis, peut accompagner l'hypoxie en cas de surdosage de morphine.

Système endocrinien : Les opiacés peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes cliniques et des symptômes.

Tube digestif et autres muscles lisses : La morphine cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antre de l'estomac et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation.

Système immunitaire : Les études *in vitro* et les études menées sur des animaux indiquent que les opiacés ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont

utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Rapport entre la concentration et l'efficacité

L'analgésie induite par la morphine est le résultat de l'augmentation du seuil de la douleur et de la tolérance à la douleur. La morphine modifie la réaction affective du patient à sa douleur; le sujet est conscient de son état, mais il est moins incommodé. La morphine soulage la plupart des types de douleur, mais son action est plus marquée contre les douleurs constantes et sourdes que contre les douleurs intermittentes et aiguës.

Rapport entre la concentration et les effets indésirables

Il existe un lien significatif entre l'augmentation des concentrations plasmatiques de morphine et l'augmentation de la fréquence des réactions indésirables liées à la dose, comme les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients qui tolèrent les opiacés, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance aux effets secondaires liés aux opiacés.

La dose de comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine doit être personnalisée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), car une dose analgésique efficace chez un patient peut être trop élevée pour être tolérable chez un autre patient.

Pharmacocinétique

Lorsqu'elle est administrée de façon régulière, une dose de morphine par voie orale a environ un tiers de la puissance d'une dose intramusculaire. Avec les comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine, le rapport entre la concentration plasmatique moyenne et la dose s'est révélé linéaire aux doses de 60 à 600 mg/jour.

Absorption : La morphine est facilement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale, rectale ou par injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison du métabolisme de « premier passage » dans le foie, l'effet d'une dose orale est moins puissant que l'effet d'une administration par voie parentérale.

Administrés toutes les 12 heures, les comprimés à libération prolongée produisent un effet analgésique équivalent à celui d'une solution orale de morphine administrée toutes les 4 heures. Dans la plupart des cas, une administration toutes les 12 heures procure un soulagement de la douleur équivalent à une administration toutes les 8 heures.

Distribution : Une fois absorbée, la morphine se fixe de façon réversible aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 35 %. La morphine libre quitte alors rapidement la circulation et se concentre dans le foie, les reins, les poumons, la rate et, à un degré moindre, les muscles squelettiques. Chez l'adulte, seules de petites quantités de morphine traversent la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : La morphine conjuguée qui est excrétée dans la bile peut être hydrolysée et réabsorbée par le gros intestin. La conjugaison avec l'acide glucuronique constitue la principale voie

métabolique pour la morphine. Les principaux métabolites sont le morphine-3-glucuronide (M3G) et le morphine 6-glucuronide (M6G). Les métabolites secondaires comprennent la normorphine, le morphine-3-6-diglucuronide et le sulfate de morphine-3-éthéré.

La demi-vie d'élimination moyenne de la morphine est de 2 à 3 heures, mais varie de façon marquée d'un sujet à l'autre.

Excrétion : La principale voie d'élimination est le rein. La morphine est principalement excrétée dans l'urine sous forme de morphine-3-glucuronide. Environ 7 à 10 % sont excrétés dans les selles par l'intermédiaire de la bile.

Populations et pathologies particulières

Enfants : La posologie requise varie considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques du patient.

Personnes âgées : On doit déterminer la dose avec prudence chez les personnes âgées, et commencer habituellement par la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Comprimés TEVA-MORPHINE SR à 15 mg : conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière.

Comprimés TEVA-MORPHINE SR à 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg : conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** (sulfate de morphine à libération prolongée) sont offerts dans les teneurs suivantes :

15 mg : Comprimés à libération prolongée verts, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 15 sur l'autre.

- 30 mg : Comprimés à libération prolongée violets, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 30 sur l'autre.
- 60 mg : Comprimés à libération prolongée oranges, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 60 sur l'autre.
- 100 mg : Comprimés à libération prolongée gris, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 100 sur l'autre.
- 200 mg : Comprimés à libération prolongée rouges, en forme de capsule, pelliculés et biconvexes portant l'inscription N | N sur un côté et 200 sur l'autre.

Composition (ingrédients non médicinaux)

Noyau du comprimé (toutes les teneurs) : acide stéarique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé (toutes les teneurs) : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 3350, talc.

Les enrobages des différentes teneurs comprennent aussi les ingrédients suivants :

- 15 mg : D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium
AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 30 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
D&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium
AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
- 60 mg : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 100 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 200 mg : D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium

Conditionnement

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** à 15 mg sont offerts en flacons renfermant 50 comprimés.

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** à 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg sont offerts en flacons renfermant 50 ou 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Sulfate de morphine

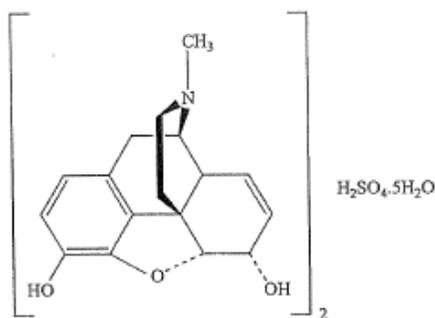
Dénomination systématique : Sulfate de (5 α ,6 α)-7,8-didéshydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol pentahydraté (sel en proportion de 2:1)

Sulfate de di[(5*R*,6*S*)-4,5-époxy-*N*-méthylmorphin-7-ène-3,6-diol] pentahydraté

Formule moléculaire : (C₁₇H₁₉NO₃)₂ H₂SO₄ • 5 H₂O

Masse moléculaire : 758,8 g/mol (forme pentahydratée)
668,76 g/mol (forme anhydre)

Formule développée :



Description : Le sulfate de morphine se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche. Le sulfate de morphine est soluble dans l'eau (1:21) et dans l'éthanol (1:1000). Il est pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

ÉTUDES CLINIQUES

TABLEAUX SOMMAIRES

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration d'une dose unique de 15 mg administrée en deux traitements à 34 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et non à jeun.

Morphine (1x 15 mg) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng*h/mL)	53,284 55,066 (27)	52,958 54,638 (25)	100,62	96,81 - 104,57
ASC ₍₀₋₁₂₎ (ng*h/mL)	40,504 41,696 (25)	39,793 40,966 (24)	101,79	97,95 - 105,78
ASC _I (ng*h/mL)	60,319 61,347 (26)	58,688 60,122 (22)	102,78	99,37 - 106,31
C _{max} (ng/mL)	8,109 8,401 (25)	8,784 9,222 (33)	92,32	85,04 - 100,21
t _{max} [§] (h)	2,79 (48)	2,72 (46)		
t _{1/2} [§] (h)	12,17 (35)	13,05 (32)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration d'une dose unique de 15 mg administrée en deux traitements à 22 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun.

Morphine (1x 15 mg) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _t (ng*h/mL)	52,667 54,631 (27)	53,373 55,504 (27)	98,68	95,05 – 102,44
ASC ₀₋₁₂ (ng*h/mL)	36,189 37,405 (25)	37,755 39,086 (26)	95,85	92,76 – 99,05
ASC _{inf} (ng*h/mL)	58,850 62,263 (22)	59,879 61,014 (25)	98,28	94,51 – 102,21
C _{max} (ng/mL)	6,298 6,519 (27)	6,800 7,048 (26)	92,61	87,62 – 97,90
t _{max} [§] (h)	1,75 (55)	1,74 (72)		
t _{1/2} [§] (h)	10,78 (68)	11,19 (42)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration de doses multiples de 15 mg (*q 12h*) administrées en deux traitements à 20 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun.

Morphine (1 x 15 mg, <i>q 12h</i>) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{tau} (ng·h/mL)	61,637 63,162 (23)	62,059 63,687 (24)	99,32	94,61 - 104,26
C _{max} (ng/mL)	8,634 8,804 (20)	9,347 9,601 (24)	92,37	87,57 – 97,42
C _{min} (ng/mL)	2,481 2,604 (35)	2,322 2,490 (38)	106,85	93,01 – 122,74
t _{max} [§] (h)	2,30 (57)	1,98 (58)		
FL [§] (%)	119,88 (19)	135,45 (22)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

[†] Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 15 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration d'une dose unique de 200 mg administrée en deux traitements à 28 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et non à jeun.

Morphine (1x 200 mg) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng·h/mL)	957,661 1023,926 (44)	962,002 1017,232 (43)	99,55	96,51 - 102,68
ASC ₍₀₋₁₂₎ (ng·h/mL)	647,855 677,971 (33)	632,479 656,155 (32)	102,43	98,66 - 106,35
ASC _I (ng·h/mL)	1012,937 1082,006 (45)	1024,003 1083,680 (45)	98,92	95,79 - 102,15
C _{max} (ng/mL)	106,752 113,304 (37)	108,112 115,107 (38)	98,74	89,53 - 108,90
t _{max} [§] (h)	4,07 (37)	3,82 (65)		
t _{1/2} [§] (h)	10,15 (28)	11,46 (28)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

[†] Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration d'une dose unique de 200 mg administrée en deux traitements à 19 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun.

Morphine (1 x 200 mg) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	878,020 901,993 (23)	813,662 843,039 (25)	107,91	99,88 – 116,59
ASC _I (ng·h/mL)	910,635 936,033 (23)	845,628 878,553 (26)	107,69	99,17 – 116,94
C _{max} (ng/mL)	84,958 90,453 (34)	69,899 75,132 (36)	121,54	112,58 – 131,22
t _{max} [§] (h)	2,91 (33)	2,64 (44)		
t _{1/2} [§] (h)	9,70 (22)	9,97 (24)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés à libération prolongée **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), évalués dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et comprenant l'administration de doses multiples de 200 mg (*q 12h*) administrées en deux traitements à 23 sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun.

Morphine (1 x 200 mg, <i>q 12h</i>) D'après les données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{tau} (ng·h/mL)	1232,468 1290,281 (30)	1086,101 1148,681 (34)	113,48	105,59 - 121,96
C _{max} (ng/mL)	160,345 169,748 (34)	137,237 144,065 (34)	116,84	110,05 - 124,05
C _{min} (ng/mL)	57,085 60,330 (33)	47,985 54,161 (45)	118,97	105,34 - 134,36
t _{max} [§] (h)	3,70 (24)	3,39 (44)		
FL [§] (%)	101,02 (25)	98,63 (37)		

* Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés à libération prolongée MS Contin[®] de 200 mg (Purdue Pharma, Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La morphine est rapidement absorbée par les voies gastro-intestinales, les muqueuses nasales et les poumons, et après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison de la première transformation métabolique, l'effet d'une dose administrée par voie orale est moindre que celui d'une dose donnée par voie parentérale. Le rapport de puissance du médicament entre la voie parentérale et la voie orale varie de 1:6 à 1:2. En général, on note les différences de puissance les plus marquées entre ces deux modes d'administration dans les études à expérience aiguë. En cas d'administration chronique, l'effet de la morphine administrée par voie orale est environ le tiers de l'effet de la morphine administrée par injection.

L'absorption des comprimés à libération prolongée est égale à celle de comprimés à libération immédiate ou des préparations sous forme liquide, et elle n'est pas modifiée de manière significative par l'ingestion concomitante d'aliments. Avec les comprimés à libération prolongée, les concentrations maximales de morphine à l'état d'équilibre sont atteintes de 4 à 5 heures après l'administration de la dose, et les concentrations thérapeutiques persistent pendant 12 heures.

Dans une étude en état stationnaire et avec permutation comparant l'administration de comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine toutes les 12 heures à celle d'une solution de sulfate de morphine toutes les 4 heures à des patients cancéreux, on n'a pas noté de différence significative entre les préparations pour ce qui est de l'ampleur de l'absorption de la morphine. La concentration maximale moyenne après la prise des comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine était environ 15 % plus élevée que celle qui a été obtenue avec la solution orale de morphine et a été atteinte 3,4 heures en moyenne après l'administration, comparativement à 1,2 heure avec la solution. On a observé une relation linéaire entre la concentration plasmatique moyenne de morphine et la dose pour la gamme posologique de 60 à 600 mg/jour.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal

<u>Aiguë :</u>	<u>DL50 par voie orale</u>
Souris	650 mg/kg
Rats	460 mg/kg
Cobayes	1 000 mg/kg

La toxicité de la morphine varie considérablement d'une espèce à l'autre. Chez certaines espèces, des doses relativement faibles de morphine provoquent de l'hypothermie et une excitation marquée. Chez le rat par exemple, des doses suffisantes pour obtenir un effet analgésique entraînent aussi une agitation continue et une anxiété apparemment importante. Ces effets indésirables peuvent être prévenus avec la phénytoïne ou éliminés avec la naloxone.

Chez l'humain

La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais étant donné les grandes différences de sensibilité individuelle aux dérivés de l'opium, il est difficile de déterminer avec précision la dose toxique ou mortelle de tout opiacé.

La présence de douleur ou de tolérance a tendance à diminuer les effets toxiques de la morphine. Certaines données publiées suggèrent que chez un sujet sain n'ayant jamais reçu de morphine, la dose orale mortelle serait supérieure à 120 mg. Certaines études ont indiqué que des patients recevant un traitement chronique avec la morphine administrée par voie orale ont absorbé plus de 3000 mg/jour sans toxicité apparente.

RÉFÉRENCES

1. Babul N, Darke AC. Disposition of morphine and its glucuronide metabolites after oral and rectal administration : evidence of route specificity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:286-92.
2. Bianchi G, Ferretti P, Recchia M, Rocchetti M, Tavani A, Manara L. Morphine tissue levels and reduction of gastrointestinal transit in rats. Correlation supports primary action site in the gut. *Gastroenterology* 1983;85:852-8.
3. Brunk SF, Delle M. Morphine metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:51-7.
4. Bullingham RE, Moore RA, Symonds HW, Allen MC, Baldwin D, McQuay HJ. A novel form of dependency of hepatic extraction ratio of opioids in vivo upon the portal vein concentration of drug: comparison of morphine, diamorphine, fentanyl, methadone and buprenorphine in the chronically cannulated cow. *Life Sci* 1984;34:2047-56.
5. Cronin CM, Kaiko RF, Healy N, Grandy RP, Thomas G, Goldenheim PD. Controlled-release oral morphine insensitivity to a high fat meal. *J Clin Pharmacol* 1988;28:944.
6. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, et al. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
7. Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
8. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 1989;16(4):521-6.
9. Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients: *Cancer* 1989;63:2294-7.
10. Goughnour BR, Arkininstall WW. Potential cost-avoidance with oral extended-release morphine sulfate tablets versus morphine sulfate solution. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:101-4.
11. Hanks GW, Trueman T. Controlled-release morphine tablets are effective in twice-daily dosage in chronic cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in*

- morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control. New York : Oxford University Press;1984. p.103-5.
12. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians: Drug therapy of severe, chronic pain in terminal illness. *Ann Intern Med* 1983;99:870-3.
 13. Henriksen H, Knudsen J. MST Continus tablets in pain of advanced cancer: a controlled study. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.123-6.
 14. Jaffee JH, Mertin WR. Opioid analgesics and antagonists. Dans : Goodman LS, Gilman A, Gilman AG, éditeurs. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 66^e éd. New York : Macmillan Press; 1980. p. 494-534.
 15. Kaiko RF, Grandy RP, Oshlack B, Pav J, Horodniak J, Thomas G, et autre. The United States experience with oral controlled-release morphine (MS Contin[®] tablets). Parties I et II. Review of nine dose titration studies and clinical pharmacology of 15-mg, 30-mg, 60-mg and 100-mg tablet strengths in normal subjects. *Cancer* 1989;63:2348-54.
 16. Knodell RG, Farleigh RM, Steele NM, Bond JH. Effects of liver congestion on hepatic drug metabolism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221:52-7.
 17. Lamerton RC. Evaluation of MST Continus tablets 60 mg and 100 mg in the treatment of pain in terminal illness - a hospice overview. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.85-9.
 18. McQuay HJ, Moore RA, Bullingham RES, Carroll D, Baldwin D, Allen MS, et autre. High systemic relative bioavailability of oral morphine in both solution and sustained-release formulation. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.149-54.
 19. Mignault GG, Latreille J, Viguié F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z, et autre. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(6):416-22.
 20. Misra AL. Metabolism of opiates. [Factors affecting the action of narcotics.] Dans : Adler ML, Manara L, Samanin R, éditeurs. New York : Raven Press; 1978. p. 197-343.
 21. Moore A, Sear J, Baldwin D, Allen M, Hunnise A, Bullingham R, McQuay H. Morphine kinetics during and after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:641-5.

22. Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A Jr., Sheehan JJ, Desmond PV, Wilkinson GR, Branch RA, Schenker S. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981;81:1006-11.
23. Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko RF, Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients: *Cancer* 1989;63:2284-8.
24. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:S46-S62.
25. Portenoy RK, Foley KM, Intrussisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
26. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 33^e éd. Illinois : American Pain Society; 1992.
27. Regnard CB, Randell F. Controlled-release morphine in advanced cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press; 1984. p. 42-4.
28. Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, et autre. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients: *Cancer* 1989;63:2275-83.
29. Stewart JJ, Weisbrodt NW, Burks TF. Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;205:547-55.
30. Stimmel B. *Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain*. New York : Raven Press, 1983.
31. Twycross RG, Lack SA. *Symptom control in far advanced cancer : pain relief*. London : Pitman, 1983.
32. États-Unis. Management of Cancer Pain Guideline Panel. *Management of cancer pain*. Rockville (MD) : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994. Publication No. AHCPR94-0592.
33. Vandenberghe HM, Soldin SJ, MacLeod SM. Pharmacokinetics of morphine: a review. *Ther Drug Monit* 1982;11:1-5.
34. Wall PD, Melzack R, éditeurs. *Textbook of pain*. 3e éd. New York : Churchill Livingstone;1994.

35. Walsh TD. Opiates and respiratory function in advanced cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:115-7.
36. Walsh TD. A controlled study of MST Continus tablets for chronic pain in advanced cancer. In: Wilkes E, editor. *Advances in morphine therapy. The 1983 International Symposium on Pain Control. Royal Soc Med International Congress Series* 1984;64:99-102.
37. Welsh J, Stuart JF, Habeshaw T, Blackie R, Whitehill D, Setanoians A, et autre. A comparative pharmacokinetic study of morphine sulphate solution and MST Continus 30 mg tablets in conditions expected to allow steady-state drug level formulation. Dans : Stuart JF, éditeur. *Methods of morphine estimation in biological fluids and the concept of free morphine. New York : Academic Press; 1981. p. 9-13.*
38. Monographie de produit des comprimés MS Contin[®] SR, Purdue Pharma, Canada, N^o de contrôle : 210003, Date de révision : 29 mars 2018.
39. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 15 mg administrés non à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
40. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 15 mg administrés à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
41. Étude comparative de biodisponibilité à dose multiple de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 15 mg q12h administrés à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
42. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 200 mg administrés non à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
43. Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 200 mg administrés à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
44. Étude comparative de biodisponibilité à doses multiples de deux préparations de sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée de 200 mg q12h administrés à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS ONT POUR BUT DE FAIRE EN SORTE QUE VOUS FASSIEZ UN USAGE SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE CE MÉDICAMENT. VEUILLEZ LES LIRE ATTENTIVEMENT.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

N^o TEVA-MORPHINE SR

Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée

15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez TEVA-MORPHINE SR conformément aux recommandations prescrites, il existe un risque d'accoutumance, d'abus ou de mésusage susceptible d'entraîner un surdosage ou le décès. Pour savoir si vous êtes à risque, informez-vous auprès de la personne qui vous l'a prescrit, votre médecin par exemple.**
- **La prise de TEVA-MORPHINE SR peut donner lieu à des troubles respiratoires potentiellement mortels, surtout en cas de non respect des directives d'emploi. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **La prise d'une seule dose de TEVA-MORPHINE SR par une personne à qui il n'a pas été prescrit pourrait donner lieu à un surdosage mortel, en particulier s'il s'agit d'un enfant. Vous ne devez donc jamais partager ce médicament avec quiconque, sans quoi cela pourrait lui être fatal. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris TEVA-MORPHINE SR au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide)
 - anormalement difficile à réconforter
 - tremblements
 - selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre, consultez immédiatement un médecin.
- **La prise de TEVA-MORPHINE SR en concomitance avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma ou la mort.**

À quoi sert TEVA-MORPHINE SR?

TEVA-MORPHINE SR est utilisé pour le traitement à long terme de la douleur lorsque :

- celle-ci est intense au point qu'un antidouleur doit être utilisé quotidiennement de manière ininterrompue ;
- le médecin considère qu'aucune autre option thérapeutique ne peut la soulager efficacement.

TEVA-MORPHINE SR *ne doit pas* être utilisé « au besoin » pour soulager les douleurs occasionnelles.

Comment TEVA-MORPHINE SR agit-il?

- **TEVA-MORPHINE SR** est une préparation orale à libération prolongée qui libère de la morphine lentement sur une période de 12 heures.
- **TEVA-MORPHINE SR** contient de la morphine, un antidouleur appartenant à la classe des médicaments appelés opiacés (ou opioïdes) qui comprend la codéine, le fentanyl et l'oxycodone.
- Elle soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de TEVA-MORPHINE SR?

Ingrédient médicamenteux : Sulfate de morphine

Ingrédients non médicinaux : **Noyau du comprimé (toutes les teneurs)** : acide stéarique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé (toutes les teneurs) : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylène glycol 3350, talc, dioxyde de titane.

L'enrobage des autres teneurs comprend aussi les ingrédients suivants :

- 15 mg : D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium
AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 30 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
D&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium
AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
- 60 mg : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 100 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium
AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 200 mg : D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium
AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium

TEVA-MORPHINE SR est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés **TEVA-MORPHINE SR** à libération prolongée : 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg.

Ne prenez pas TEVA-MORPHINE SR si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit ;
- vous êtes allergique à la morphine, à d'autres opiacés ou à l'un ou l'autre des ingrédients de **TEVA-MORPHINE SR**;
- vos douleurs sont légères et à court terme et peuvent être soulagées par l'emploi occasionnel d'antidouleurs ordinaires, y compris ceux en vente libre;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou de problèmes respiratoires;
- vous présentez un trouble intestinal ou l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique); ou
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez un traumatisme crânien;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline)
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, vous allaitez ou vous êtes en train d'accoucher.
- vous subirez bientôt une intervention chirurgicale planifiée ou en avez subi une récemment

Avant de prendre TEVA-MORPHINE SR, consultez votre professionnel de la santé, afin de savoir comment prendre ce médicament correctement et éviter les effets secondaires. Faites-lui savoir si vous avez des problèmes de santé, et plus particulièrement si :

- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous souffrez d'une maladie hépatique, rénale ou pulmonaire grave;

- vous avez une maladie cardiaque;
- vous souffrez d'hypotension;
- vous avez des problèmes touchant la thyroïde, les glandes surrénales ou la prostate;
- vous souffrez de dépression ou en avez déjà souffert;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous avez des hallucinations ou d'autres problèmes de santé graves ou en avez eu dans le passé;
- vous souffrez de migraines.

Mises en garde additionnelles à connaître

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la surconsommation, la toxicomanie ou la dépendance physique, il est important que vous en parliez à votre médecin.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : **TEVA-MORPHINE SR** ne doit pas être utilisé durant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement, car les opioïdes peuvent être transmis au fœtus ou au bébé allaité. En pareil cas, **TEVA-MORPHINE SR** pourrait causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez **TEVA-MORPHINE SR**, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre le médicament d'un seul coup, sans quoi vous pourriez faire une fausse couche ou accoucher d'un enfant mort-né. Votre médecin vous montrera comment vous y prendre et surveillera l'arrêt graduel de la prise de **TEVA-MORPHINE SR**, mesure qui pourrait contribuer à éviter de graves torts chez l'enfant à naître.

Conduite automobile et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à **TEVA-MORPHINE SR** avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent une vigilance particulière. En effet, **TEVA-MORPHINE SR** peut causer :

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

Habituellement, ces effets peuvent survenir lors de la première dose ou lors d'une augmentation de la dose.

Trouble de la grande surrénale : Il se pourrait qu'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :

- nausées et vomissements
- sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement
- diminution de l'appétit

Le risque de problèmes de glande surrénale est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des examens, vous donner un autre médicament, ou réduire graduellement votre dose de **TEVA-MORPHINE SR** jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Syndrome sérotoninergique : **TEVA-MORPHINE SR** peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez **TEVA-MORPHINE SR** avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination
- accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

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

Les substances suivantes peuvent interagir avec TEVA-MORPHINE SR :

- alcool, y compris l'alcool contenu dans certains médicaments d'ordonnance ou en vente libre ; Ne consommez pas d'alcool pendant le traitement par **TEVA-MORPHINE SR**, sans quoi vous courez un risque de somnolence, de dépression respiratoire, de respiration inhabituellement lente ou faible, d'effets secondaires graves ou de surdosage mortel.
- autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par **TEVA-MORPHINE SR**;
- autres analgésiques opiacés (contre la douleur);
- anesthésiques généraux (utilisés lors de chirurgies);
- somnifères et anxiolytiques;
- antidépresseurs (médicaments contre la dépression et les troubles de l'humeur); Ne prenez pas **TEVA-MORPHINE SR** si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris un dans les 14 jours précédant le traitement par **TEVA-MORPHINE SR**.
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- antihistaminiques (médicaments contre les allergies);
- antiémétiques (pour la prévention des vomissements);
- médicaments utilisés pour le traitement des spasmes musculaires et des maux de dos;
- certains médicaments pour les troubles cardiaques (bêtabloquants);
- warfarine et autres anticoagulants coumariniques (pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins);
- Millepertuis.

Comment faut-il prendre TEVA-MORPHINE SR?

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** sont conçus pour agir adéquatement pendant 12 heures s'ils sont avalés entiers.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 100 mg et de 200 mg ne doivent être administrés qu'aux patients qui sont devenus tolérants aux opiacés. Votre médecin vous fera savoir lorsque vous serez devenu tolérant à une certaine dose de TEVA-MORPHINE SR.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés, car cela pourrait causer la libération de la dose complète de 12 heures de morphine et vous nuire grandement. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être divisé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé tel quel.

Les comprimés **TEVA-MORPHINE SR** doivent être pris régulièrement, toutes les 12 heures (avec ou sans nourriture mais avec une quantité suffisante de liquide, p. ex. 120 à 180 mL d'eau), pour traiter la douleur.

Dose de départ habituelle

La posologie étant personnalisée, suivez les directives de votre médecin à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets secondaires et augmente le risque de surdosage.

Discutez régulièrement de la maîtrise de votre douleur avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de prendre **TEVA-MORPHINE SR**.

Si votre douleur s'accroît, ou si la prise de **TEVA-MORPHINE SR** entraîne un problème quelconque, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Interruption du traitement

Si vous prenez **TEVA-MORPHINE SR** pendant une période dépassant quelques jours, vous ne devez pas soudainement cesser de le prendre. Votre médecin vous montrera comment mettre fin au traitement graduellement et surveillera l'arrêt de la prise de **TEVA-MORPHINE SR**. Vous éviterez ainsi des symptômes incommodes, tels que :

- courbatures

- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- fréquence cardiaque accrue (tachycardie)
- troubles du sommeil
- augmentation anormale de la sudation
- palpitations
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- bâillements

La réduction ou l'arrêt du traitement rendra votre organisme moins habitué aux opioïdes. Par conséquent, si vous recommencez le traitement, vous devrez le reprendre à la dose la plus faible. En effet, si vous recommencez le traitement à la dernière dose de **TEVA-MORPHINE SR** que vous preniez avant d'y mettre fin graduellement, un surdosage pourrait survenir.

Renouvellement de votre ordonnance de TEVA-MORPHINE SR

Comme vous devez avoir une nouvelle ordonnance écrite par votre médecin chaque fois que vous renouvelez votre approvisionnement de **TEVA-MORPHINE SR**, il est important que vous preniez contact avec lui avant que vous ne soyez à court.

Ne vous procurez vos ordonnances qu'après du médecin qui est chargé de votre traitement. À moins que vous ne confiiez le traitement de votre douleur à un autre médecin, ne demandez pas d'ordonnances à un autre médecin.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de **TEVA-MORPHINE SR**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Les signes de surdosage comprennent notamment :

- une respiration nettement plus lente ou plus faible que d'habitude
- des étourdissements
- de la confusion
- une somnolence extrême

Quels sont les effets indésirables possibles de TEVA-MORPHINE SR?

Les effets secondaires ci-après ne constituent pas tous les effets possibles de **TEVA-MORPHINE SR**. Si vous éprouvez un effet qui ne figure pas dans la liste ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Constipation
- Étourdissements
- Somnolence
- Sécheresse buccale
- Maux de tête
- Démangeaisons
- Faiblesse musculaire
- Nausées et/ou vomissements

- Transpiration
- Baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencerez votre traitement par **TEVA-MORPHINE SR**.

Si les nausées et les vomissements deviennent incommodants durant un traitement prolongé avec **TEVA-MORPHINE SR**, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables graves et mesures à prendre				
Symptôme / Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Surdosage : Hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/tonus musculaire faible, peau froide et moite.			√
	Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible.			√
	Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
	Occlusion intestinale (fécalome) : 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.		√	
	Hypotension : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
	Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			√

Si vous éprouvez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans cette liste ou qui s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conservez vos comprimés TEVA-MORPHINE SR inutilisés ou périmés dans un endroit sûr, afin d'en empêcher le vol et le mésusage et de prévenir toute exposition accidentelle.

Comprimés TEVA-MORPHINE SR à 15 mg : Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière.

Comprimés TEVA-MORPHINE SR à 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg : Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

Gardez TEVA-MORPHINE SR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle est dangereuse pour un enfant et peut même causer sa mort. En cas d'ingestion accidentelle de TEVA-MORPHINE SR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Élimination

TEVA-MORPHINE SR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux domestiques pourraient les trouver. Pour une élimination appropriée, rapportez les comprimés TEVA-MORPHINE SR à la pharmacie.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-MORPHINE SR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 12 juin 2018