

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

^N Sulfate de morphine injectable, USP

Solution stérile pour injection à 2 mg / mL, à 4 mg / mL et à 10 mg / mL

en seringues préremplies Simplist^{MC} à usage unique

Intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée

Analgésique narcotique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd., bureau 100
Toronto, ON
M9W 0C8

Date de préparation :
9 mai 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 215897

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.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
RÉFÉRENCE	29
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

^N Sulfate de morphine injectable, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	Solution stérile pour injection à 2 mg / mL, à 4 mg / mL et à 10 mg / mL en seringues préremplies Simplist ^{MC} à usage unique	Chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, acide citrique, édétate disodique, chlorure de calcium dihydraté et eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Le Sulfate de morphine injectable, USP administré par injection intraveineuse lente est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée ou intense.

Le Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas indiqué comme traitement analgésique au besoin (prn).

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Enfants (< 12 ans)

L'efficacité et l'innocuité du Sulfate de morphine injectable, USP n'ont pas été évaluées chez l'enfant. Par conséquent, l'emploi du Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif, le sulfate de morphine, aux autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients chez qui une occlusion gastro-intestinale (p. ex., occlusion ou sténose intestinale) ou une maladie qui entrave le transit intestinal (p. ex., tout type d'iléus) a été établie ou est soupçonnée.
- Les patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguës).
- Les patients qui éprouvent une douleur légère pouvant être prise en charge par d'autres analgésiques.
- Les patients atteints d'asthme aigu ou sévère, d'une maladie obstructive chronique des voies respiratoires ou présentant un état de mal asthmatique.
- Les patients qui présentent une dépression respiratoire aiguë, un taux élevé de gaz carbonique dans le sang ou un cœur pulmonaire.
- Les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens ou de troubles convulsifs (tels que ceux qui sont associés à un état de mal épileptique, au tétanos ou à une intoxication à la strychnine).
- Les patients qui souffrent d'une dépression sévère du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou d'un traumatisme crânien.
- Les patients qui prennent (ou ont pris il y a 14 jours ou moins) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites de l'utilisation

Compte tenu du risque de dépendance et d'emploi abusif ou détourné associé au traitement par les opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, et vu le risque de surdosage et de décès associé aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP doit être réservée aux patients chez qui les autres options de traitement (p. ex., les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou seraient inadéquates pour soulager la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'administration du Sulfate de morphine injectable, USP entraîne un risque de dépendance aux opioïdes ou encore d'emploi abusif ou détourné qui peuvent mener à une surdose ou à la mort. Ce risque doit être évalué chez chaque patient avant la prescription du Sulfate de morphine injectable, USP. Tous les patients chez qui ce médicament est employé doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi abusif ou détourné). Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir durant l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Il faut donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire, particulièrement au moment de la mise en route de l'analgésie par le Sulfate de morphine injectable, USP ou à la suite d'une augmentation de la dose. En outre, il faut informer les patients des risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment la surdose mortelle.

Exposition accidentelle

L'exposition accidentelle au Sulfate de morphine injectable, USP, même à une seule dose, peut causer une surdose mortelle, particulièrement chez les enfants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour obtenir des directives afin de mettre le produit au rebut de façon appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé du Sulfate de morphine injectable, USP durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut s'avérer mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes).

Interaction avec l'alcool

La prudence est mise lorsque la morphine est administrée à des patients qui consomment de l'alcool ou qui en ont consommé. Il faut éviter d'utiliser le Sulfate de morphine injectable, USP dans ces cas-là, car des effets additifs dangereux peuvent en résulter et causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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 le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Il faut réserver l'utilisation concomitante du Sulfate de morphine injectable, USP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

N'utiliser la solution injectable que si elle est limpide et que son emballage est intact. Les produits qui contiennent de la morphine peuvent changer de couleur après un certain temps. Cela dit, il n'a jamais été démontré qu'un tel changement de couleur était associé à une perte de la puissance analgésique ou à une augmentation de la toxicité de ces produits.

Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé connaissant bien l'administration continue des opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur ainsi que le dépistage et le traitement de la dépression respiratoire, notamment par les antagonistes des opioïdes.

Il faut aviser les patients de ne pas consommer d'alcool durant un traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Il se peut qu'une hyperalgésie ne répondant pas aux augmentations de la dose de sulfate de morphine survienne à des doses très élevées. Il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfate de morphine ou de passer à un opioïde différent.

Emploi abusif ou détourné

Le recours au Sulfate de morphine injectable, USP, comme à tout autre opioïde, entraîne un risque d'emploi abusif ou détourné qui peut mener à une surdose ou à la mort. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence dans la manipulation et l'administration du Sulfate de morphine injectable, USP.

Il est recommandé d'évaluer le risque clinique d'emploi abusif ou de dépendance des patients chez qui on envisage l'administration d'opioïdes avant la prescription de ceux-ci. Il faut également surveiller régulièrement tous les patients prenant des opioïdes afin de déceler les signes d'emploi abusif ou détourné.

Les opioïdes, comme le Sulfate de morphine injectable, USP, doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'emploi abusif d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments. Les préoccupations en matière d'emploi abusif ou détourné et de dépendance ne doivent cependant pas entraver le soulagement approprié de la douleur.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène ou le pouvoir mutagène de la morphine. Aucune étude de suivi de longue durée n'a été menée auprès de patients qui ont reçu de la morphine par voie épidurale.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de sulfate de morphine peut causer une hypotension sévère 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 comme les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. La morphine peut entraîner une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires. Après l'instauration d'un traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP ou un réglage de la dose, on doit surveiller l'apparition de signes annonciateurs d'une hypotension chez ces patients.

Il faut éviter d'utiliser le Sulfate de morphine injectable, USP chez les patients en état de choc circulatoire, car il peut causer une vasodilatation qui risque de réduire encore davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'administration rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire et doit donc être évitée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prudence s'impose en présence d'un flutter auriculaire ou d'autres tachycardies supraventriculaires, étant donné que la morphine est associée à un risque d'effets vagolytiques susceptibles d'entraîner une augmentation marquée de l'intensité de la réponse ventriculaire.

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent s'installer à la suite de l'administration répétée de Sulfate de morphine injectable, USP; il existe également un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le reflet d'une neuroadaptation des récepteurs des opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et se distinguent de l'emploi abusif et de la dépendance. Il est peu probable qu'une dépendance psychologique à la morphine s'installe lorsque cet opioïde est utilisé pendant un court laps de temps pour le soulagement de la douleur. La tolérance, tout comme la dépendance physique, peut survenir à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et n'est pas en soi un signe de toxicomanie ni d'emploi abusif. La dépendance physique ne prend des proportions importantes sur le plan clinique qu'après plusieurs semaines d'utilisation continue d'un opioïde, bien qu'il soit possible qu'une légère dépendance physique s'observe quelques jours après l'instauration d'un traitement par un opioïde. La tolérance se manifeste tout d'abord par une diminution de la durée de l'effet analgésique, et ensuite, par une diminution de l'intensité de l'analgésie. Le temps qui s'écoule avant l'apparition d'une tolérance varie d'un patient à l'autre.

Chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé, la dose doit être réduite progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Au nombre des symptômes qui sont associés à l'arrêt brusque d'un analgésique opioïde, citons le larmoiement, la rhinorrhée, la dilatation des pupilles, l'irritabilité, les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, les vomissements, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements. Le traitement du syndrome d'abstinence est avant tout symptomatique; il repose également sur des mesures de soutien telles que le maintien d'un équilibre hydro-électrolytique adéquat. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose.)

Emploi dans le traitement des dépendances aux drogues et à l'alcool

Le Sulfate de morphine injectable, USP est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée dans la prise en charge des toxicomanies. Chez les personnes présentant une dépendance à des drogues ou à l'alcool actuelle ou en rémission, son emploi est réservé au soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

d'alcoolisme peuvent présenter des risques plus élevés de développer une dépendance au Sulfate de morphine injectable, USP; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés à la suite de l'emploi d'opioïdes, et à une fréquence accrue lorsque l'utilisation dépassait un mois. Les manifestations de l'insuffisance surrénalienne peuvent comprendre des signes et des symptômes non pathognomoniques, notamment : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. Tout soupçon d'insuffisance surrénalienne devrait commander des épreuves diagnostiques dans les plus brefs délais. Si le diagnostic est confirmé, il convient d'entreprendre une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne et poursuivre la corticothérapie jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne. Il pourrait être judicieux de faire l'essai d'autres opioïdes, car certains n'ont pas entraîné de retour de l'insuffisance surrénalienne. L'information dont on dispose ne permet pas de déterminer quels opioïdes sont plus susceptibles que d'autres d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été montré que le sulfate de morphine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. Il convient d'user de prudence lorsque la morphine est administrée à un patient qui présente des troubles des voies biliaires, puisque la morphine circulante peut provoquer une hypertonicité des muscles lisses, et par voie de conséquence, des coliques biliaires. Le sulfate de morphine peut rendre difficile le diagnostic des affections abdominales aiguës ou en masquer le cours (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé d'opioïdes durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage observé chez les adultes, peut s'avérer mortel.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes se manifeste par de l'irritabilité, de l'hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des pleurs stridents, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une impossibilité de prendre du poids. Sa survenue, sa durée et sa gravité varient en fonction de l'opioïde consommé, de la durée de la consommation, du moment où la mère a pris sa dernière dose et de la quantité d'opioïde administrée à ce moment ainsi que de la vitesse d'élimination de la drogue par le nouveau-né.

Le Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas recommandé pour les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. Si le Sulfate de morphine injectable, USP a été utilisé pendant la grossesse, une attention particulière doit être portée au syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes.

Système nerveux

Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être administré avec prudence et à des doses réduites lorsqu'il est utilisé en même temps que d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

Des études d'observations ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'abus et l'usage détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être administré si le patient consomme de l'alcool ou en a consommé, car leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS; EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense inhibe les effets subjectifs et dépresseurs sur l'appareil respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur s'estompe soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

La morphine est susceptible d'aggraver un trouble convulsif préexistant. Par ailleurs, elle peut provoquer des convulsions chez les personnes qui n'ont pas d'antécédents de trouble convulsif si la dose administrée est augmentée considérablement au-delà des taux recommandés en raison de l'apparition d'une tolérance.

Traumatisme crânien : Les effets déresseurs du sulfate de morphine sur l'appareil respiratoire et son aptitude à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être amplifiés de façon considérable en présence d'une pression intracrânienne préalablement élevée par un traumatisme crânien. Par ailleurs, le sulfate de morphine peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. Le sulfate de morphine doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients, et seulement si on estime que le traitement est essentiel (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome sérotoninergique : Le Sulfate de morphine injectable, USP peut causer un phénomène rare, mais potentiellement mortel, qui découle de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs, antimigraineux, etc.). On doit mettre fin au traitement par le médicament sérotoninergique dans l'éventualité où survient un tel phénomène (caractérisé par la survenue d'une constellation de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. À cause du risque de syndrome sérotoninergique, le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Le Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas indiqué pour l'analgésie préemptive (administration avant la chirurgie en vue de soulager la douleur postopératoire).

Si une chordotomie ou toute autre intervention chirurgicale visant à soulager la douleur est prévue, le traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention et le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être employé dans la période qui la suit immédiatement.

Les médecins doivent adapter le traitement analgésique (p. ex., par voie orale ou parentérale) en fonction du patient. Si le traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP se poursuit une fois que le patient s'est rétabli de la période postopératoire, il faut déterminer la dose à administrer selon les nouveaux besoins du patient en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients présentant une tolérance aux opioïdes doit être pris en charge suivant l'état du patient.

L'administration d'analgésiques durant la période périopératoire doit être réalisée par un professionnel de la santé qui a reçu une formation adéquate et qui est expérimenté à ce chapitre (p. ex., un anesthésiste).

Il a été montré que le sulfate de morphine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, qui survient particulièrement à la suite des interventions intra-abdominales mettant en jeu une analgésie par des opioïdes. Il faut donc surveiller attentivement la motilité intestinale des patients qui reçoivent des opioïdes en contexte postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être instauré. Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale, sauf si le patient est ambulatoire et que ses fonctions gastro-

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

intestinales sont normales.

Perturbation psychomotrice

Le Sulfate de morphine injectable, USP peut altérer les capacités physiques et/ou mentales requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. Les patients doivent en être avertis. On doit aussi avertir les patients des effets combinés du sulfate de morphine et des autres déprimeurs du SNC utilisés de façon concomitante, comme les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, même lorsque ceux-ci ont été administrés selon les recommandations. Si la dépression respiratoire découlant de la prise d'opioïdes n'est pas immédiatement décelée et traitée, elle peut mener à un arrêt respiratoire et à la mort. Sa prise en charge peut comprendre une surveillance étroite, des mesures de soutien et l'administration d'antagonistes des opioïdes selon l'état clinique du patient. Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

S'il est vrai qu'une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à tout moment du traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP, le risque est à son niveau le plus élevé lors de la mise en route du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent donc être étroitement surveillés au début du traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP et après les augmentations de dose afin de déceler toute dépression respiratoire.

Le risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus élevé chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis étant donné que la pharmacocinétique et la clairance du médicament peuvent être altérées chez ces patients comparativement à celles chez de jeunes patients en santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et de régler la dose du Sulfate de morphine injectable, USP de façon appropriée. Les patients chez qui la dose de Sulfate de morphine injectable, USP a été surestimée lors de la substitution à un autre opioïde peuvent subir une surdose fatale dès la première administration. On doit considérer l'emploi d'analgésiques non opioïdes chez ces patients, si possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Sujets à risque; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Étant donné que la morphine assèche la muqueuse des voies respiratoires, l'emploi inconsidéré de ce médicament chez les patients asthmatiques et ceux qui ont un emphysème pulmonaire peut être associé à une augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques et à une abolition du réflexe de la toux, et peut déclencher de ce fait une insuffisance respiratoire sévère. Il faut donc faire preuve d'une grande prudence lorsque le Sulfate de morphine injectable, USP est administré à un patient qui fait une crise d'asthme aiguë.

Emploi chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller la survenue d'une dépression respiratoire chez les patients présentant une maladie pulmonaire

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

obstructive chronique grave ou un cœur pulmonaire, une réserve respiratoire nettement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, tout particulièrement au début du traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP ou lors d'un réglage de la dose, car, chez ces patients, même une dose thérapeutique habituelle peut intensifier l'insuffisance respiratoire au point de provoquer une apnée. On envisagera alors l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme aigu ou sévère, d'une maladie obstructive chronique des voies respiratoires ou présentant un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles et l'apparition de symptômes comme la diminution de la libido, la dysfonction érectile et l'infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation).

Populations particulières

Sujets à risque : Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être administré avec prudence aux patients présentant des antécédents d'emploi abusif d'alcool et de drogues. De plus, il convient de réduire la dose chez les patients affaiblis et ceux qui sont atteints d'insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire sévère, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Des études n'ont pas été menées chez l'humain. Cependant, le Sulfate de morphine injectable, USP traverse la barrière placentaire et il n'est pas recommandé pour les femmes enceintes à moins que le médecin juge que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques éventuels.

Lorsque le sulfate de morphine a été administré à des femmes enceintes qui n'avaient pas d'antécédents d'emploi abusif chronique de ce médicament ni de dépendance à celui-ci, pendant un court laps de temps (c.-à-d. pendant un maximum de 4 heures) avant leur accouchement, il a été associé à un retard de la première respiration du nouveau-né et à une dépression respiratoire passagère chez celui-ci. On peut observer une dépression respiratoire chez un nouveau-né même lorsqu'il n'y en a pas chez sa mère, sans doute parce que la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore arrivée à maturité chez les nouveau-nés. On a déterminé à des fins de comparaison les tendances de dépression respiratoire fœtale et néonatale qui sont associées à tous les opioïdes administrés à des doses équianalgésiques.

L'emploi prolongé d'opioïdes durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage observé chez les adultes, peut s'avérer mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement de prendre leur médicament, car cela pourrait mener à des complications de la grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. La diminution du médicament doit se faire lentement et progressivement et sous supervision médicale afin d'éviter des effets indésirables graves pour le fœtus.

Femmes qui accouchent et qui allaitent : Étant donné qu'il est possible que les opioïdes

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

traversent la barrière placentaire et soient excrétés dans le lait maternel, l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement à moins que le médecin juge que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques éventuels. Une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si le Sulfate de morphine injectable, USP est utilisé chez cette population.

Il peut arriver que le sulfate de morphine prolonge le travail en réduisant temporairement l'intensité, la durée et la fréquence des contractions utérines. Cela dit, ces effets ne sont pas persistants, et ils peuvent être contrebalancés par une accélération de la dilatation du col de l'utérus, laquelle tend à raccourcir le travail.

Enfants (< 12 ans) : L'efficacité et l'innocuité du Sulfate de morphine injectable, USP n'ont pas été évaluées chez l'enfant. Par conséquent, l'emploi du Sulfate de morphine injectable, USP n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, puis l'augmenter graduellement, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique ou rénale

Il se peut que la demi-vie d'élimination du sulfate de morphine soit prolongée en cas de ralentissement du métabolisme ou d'atteinte hépatique ou rénale. Il faut donc user de prudence lorsqu'on a recours au Sulfate de morphine injectable, USP dans de tels cas, en particulier lorsqu'il s'agit d'administrations répétées.

Patients ambulatoires

Étant donné que les analgésiques opioïdes sont susceptibles d'altérer les capacités mentales et/ou physiques, il faut conseiller aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine ou de s'exposer inutilement à quelque risque que ce soit durant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de sulfate de morphine sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. La dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central comptent au nombre des risques les plus importants posés par les opioïdes, tout comme, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les principaux risques qui sont associés à l'administration de sulfate de morphine comprennent la dépression respiratoire, l'apnée, et dans une moindre mesure, la dépression circulatoire. Des cas d'arrêt respiratoire, de choc et d'arrêt cardiaque ont également été observés.

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent les vertiges, les étourdissements, la sédation, les nausées, les vomissements et la transpiration. Ces effets semblent plus prononcés chez les patients ambulatoires et chez les patients qui ne ressentaient pas une douleur intense. Il est donc recommandé de réduire les doses chez ces patients.

Allergies

Prurit, urticaire, autres types d'éruption cutanée, œdème et (dans de rares cas) urticaire hémorragique. Une réaction papulo-érythémateuse sur le trajet de la veine dans laquelle l'injection a été administrée peut survenir. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées après l'administration intraveineuse de sulfate de morphine. Des cas de thrombocytopenie ont rarement été signalés.

Appareil cardiovasculaire

Des cas d'hypotension orthostatique, d'évanouissement, de bouffées vasomotrices, de tachycardie supraventriculaire, de flutter auriculaire, de tachycardie, de bradycardie, de palpitations, de syncope, de dépression circulatoire, de collapsus circulatoire périphérique et d'arrêt cardiaque sont survenus. Une phlébite après l'injection intraveineuse a également été signalée.

Système nerveux central

Euphorie, délirium, faiblesse, céphalées, sédation, somnolence, obnubilation, étourdissements, léthargie, altération des capacités physiques et mentales, anxiété, convulsions, coma, insomnie, agitation, tremblements, mouvements musculaires non coordonnés, confusion, troubles visuels, hallucinations passagères, désorientation, peur, myosis, dysphorie, dépendance psychique, sautes d'humeur et dépression respiratoire.

Appareil digestif

Sécheresse buccale, anorexie, nausées, vomissements, augmentation de la pression dans les voies biliaires, spasme des voies biliaires, constipation. Il peut y avoir une augmentation de la motilité colique chez les patients qui sont atteints de colite ulcéreuse; des cas de colectasie (mégacôlon) ont été signalés chez des patients atteints de colite ulcéreuse aiguë.

Appareil génito-urinaire

Des cas de spasme urétéral, de spasme des sphincters vésicaux, de rétention urinaire ou de jet hésitant, d'oligurie, de baisse de la libido et/ou d'impuissance, ainsi que des effets antidiurétiques ont été signalés.

Autres

Transpiration, prurit, abolition du réflexe de la toux.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, particulièrement chez les patients n'ayant jamais pris d'agents appartenant à cette classe. Dans bien des cas, elle peut être partiellement attribuable à la fatigue prolongée causée par une douleur persistante. La plupart des patients viennent à tolérer les effets sédatifs des opioïdes en l'espace de 3 à 5 jours, et, si ces effets ne sont pas marqués, ils ne nécessitent aucun traitement; il suffit de rassurer le patient. En présence d'une sédation excessive qui persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la dose de l'opioïde et explorer les autres causes possibles. Au nombre de celles-ci se trouvent la prise concomitante d'un dépresseur du SNC, le dysfonctionnement hépatique ou rénal, les métastases au cerveau, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il est possible de l'augmenter de nouveau avec précaution après 3 ou 4 jours si la douleur n'est manifestement pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être entraînés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis; le patient peut les soulager en s'allongeant.

Nausées et vomissements : Les nausées surviennent fréquemment lors de la mise en route d'un traitement par un analgésique opioïde. On croit qu'elles sont probablement attribuables à la stimulation de la zone chémoréceptrice réflexe ou du système vestibulaire, ou encore à une prolongation du temps de vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement. Lors de l'instauration d'une analgésie par un opioïde dans les cas de douleur chronique, la prescription systématique d'un antiémétique en concomitance doit être envisagée. Chez les patients atteints de cancer, l'exploration des causes des nausées doit envisager la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'extension de la tumeur au plexus cœliaque et l'emploi simultané de médicaments ayant des propriétés émétogènes comme sources possibles. Les nausées persistantes qui ne sont pas atténuées par une réduction de la dose peuvent s'avérer être secondaires à une stase gastrique due aux opioïdes; elles peuvent alors être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement de longue durée par un prokinétique gastro-intestinal.

Constipation : Presque tous les patients sont atteints de constipation lors d'un traitement prolongé par un opioïde. Chez certains d'entre eux, particulièrement les personnes âgées ou alitées, la constipation peut évoluer en fécalomes. Il est donc essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer des mesures appropriées de prévention de la constipation dès le début du traitement prolongé par un opioïde. Celles-ci peuvent comprendre la prise d'un laxatif stimulant ou d'un émoullient fécal, au besoin. Comme les fécalomes peuvent prendre la forme d'une diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Données recueillies après la commercialisation

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et ainsi entraîner un déficit androgénique pouvant se manifester de diverses façons (faible libido, impuissance, dysfonction érectile, aménorrhée, infertilité). On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les opioïdes et les manifestations cliniques de l'hypogonadisme, puisque jusqu'à présent, les divers facteurs (médicaux, physiques, comportementaux et psychologiques) susceptibles d'agir sur les taux d'hormones produites par les gonades n'ont pas été rigoureusement pris en compte dans les études. La présence de symptômes de déficit androgénique commande des analyses de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec des benzodiazépines et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Il faut réserver l'utilisation concomitante du Sulfate de morphine injectable, USP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec des dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool] et Perturbation psychomotrice). Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être pris avec de l'alcool, car leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables dangereux.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante d'une phénothiazine et de morphine peut atténuer les effets analgésiques de la morphine. Par conséquent, lorsque l'administration d'une telle association médicamenteuse est envisagée, il faut prévoir la réduction de la posologie de l'un des médicaments concernés, voire des deux.

La chlorpromazine et le méthocarbamol potentialisent les effets analgésiques de la morphine.

La morphine peut accroître les effets anticoagulants de la coumarine et d'autres anticoagulants.

Des cas d'apnée, de confusion et de fasciculations ayant été déclenchés par l'administration concomitante de cimétidine et de morphine ont été signalés.

L'emploi de Sulfate de morphine est incompatible avec celui de mélanges de barbituriques solubles, de chlorothiazide, d'aminophylline, d'héparine, de mépéridine, de méthicilline, de phénytoïne, de bicarbonate de sodium, d'iodure, de sulfadiazine et de sulfisoxazole.

L'administration de morphine conjointement avec un agent sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou qu'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble susceptible de mettre la vie du patient en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets du médicament sur le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'emploi du Sulfate de morphine injectable, USP doit être réservé aux patients chez qui les autres options de traitement (p. ex., les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou ne sont pas tolérées.

Pour une douleur aiguë, il est recommandé que le Sulfate de morphine injectable, USP soit utilisé pendant un maximum de sept jours à la dose la plus faible qui soulage adéquatement la douleur.

Des risques d'effets indésirables mortels et non mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Le risque est accru aux doses plus élevées. Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé de ne pas excéder la dose de 90 mg du Sulfate de morphine injectable, USP (équivalent à 90 milligrammes de morphine). Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire le Sulfate de morphine injectable, USP, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur devrait être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).

Considérations posologiques

On doit utiliser le **Sulfate de morphine injectable, USP** avec prudence dans les 12 heures qui précèdent une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures qui la suivent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

Le **Sulfate de morphine injectable, USP** n'est pas indiqué pour l'administration par voie rectale.

L'administration rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Les injections intraveineuses de sulfate de morphine doivent être **très lentes**, car lorsqu'elles sont rapides, l'incidence des effets indésirables susmentionnés augmente. On n'administrera le sulfate de morphine par voie intraveineuse que si l'on a accès à un antagoniste des opioïdes (à savoir la naloxone). Lorsque le sulfate de morphine est administré par voie parentérale, en particulier par voie intraveineuse, le patient ne doit pas être ambulatoire.

Les tableaux suivants présentent les équivalences entre les analgésiques opioïdes d'usage courant (**tableau 1**) et une comparaison des effets des analgésiques puissants qui sont utilisés pour le traitement de la douleur associée au cancer (**tableau 2**).

Roulement d'opioïdes

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies entre autres par des facteurs génétiques. Lors d'une permutation de deux opioïdes, il faut envisager une réduction de la dose calculée de 25-50 % pour réduire au minimum le risque de surdose. La dose peut, au besoin, être augmentée jusqu'à la dose d'entretien appropriée.

Tableau 1. ANALGÉSIIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIIQUE APPROXIMATIVE¹

Médicament	Dose équivalente (en mg) ² (comparativement à 10 mg de morphine administrés par voie intramuculaire)		Durée d'action (heures)
	Voie parentérale	Voie orale	
Agonistes opioïdes puissants :			
Morphine	10	60 ³	3 - 4
Oxycodone	15	30 ⁴	2 - 4
Hydromorphone	1,5	7,5	2 - 4
Aniléridine	25	75	2 - 3
Lévorphanol	2	4	4 - 8
Mépidine ⁶	75	300	1 - 3
Oxymorphone	1,5	5 (voie rectale)	3 - 4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5 - 8	10 - 15	3 - 4
Agonistes opioïdes faibles :			
Codéine	120	200	3 - 4
Propoxyphène	50	100	2 - 4
Agonistes-antagonistes mixtes⁷ :			
Pentazocine ⁶	60	180	3 - 4
Nalbuphine	10	-	3 - 6
Butorphanol	2	-	3 - 4

Remarques :

1. Références :

Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère de l'Approvisionnement et des Services du Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313(2):84-95.

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. Dans : Aronoff GM, éditeur. Evaluation and treatment of chronic pain. 2^e éd. Baltimore (MD) : Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.

Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans : Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.

2. La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter les douleurs chroniques. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit adapter la posologie en fonction du soulagement de la douleur souhaité et des effets secondaires. En raison d'une tolérance croisée incomplète, des réductions de 25 % à 50 % de la dose équianalgésique peuvent être appropriées chez certains patients lorsqu'on passe d'un opioïde à un autre, particulièrement à des doses élevées[†]. Une augmentation peut être requise pour atteindre des doses d'entretien appropriées.

[†] Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996 ; 335:1124-1132.

3. Dans les cas de douleur aiguë, la dose orale ou rectale de morphine à administrer est six fois plus élevée que la dose

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

injectable. Toutefois, en cas d'usage prolongé, l'expérience indique que ce rapport est de 2-3 : 1 (c'est-à-dire que 20 à 30 mg de morphine pour la voie orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine pour la voie parentérale).

4. Basé sur l'oxycodone pour la voie orale comme entité simple dans le traitement de la douleur aiguë.

5. Dose équianalgésique extrêmement variable. On ajustera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10^e de la dose de morphine.

6. Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

7. Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opioïdes purs.

Tableau 2. COMPARAISON DES ANALGÉSIFIQUES PUISSANTS ET DES MÉDICAMENTS AYANT UNE STRUCTURE SEMBLABLE QUI SONT UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ASSOCIÉE AU CANCER^a – ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE OU SOUS-CUTANÉE

Dénomination commune (nom de marque)	Dose équianalgésique à 10 mg de morphine (mg) ^b	Durée d'action par rapport à celle de la morphine
Sulfate de morphine	10	Identique
Papaveretum (Pantopon)	20	Identique
Chlorhydrate d'hydromorphone (Dilaudid)	1,3	Légèrement plus courte
Chlorhydrate d'oxymorphone (Numorphan)	1,1	Légèrement plus courte
Chlorhydrate de nalbuphine (Nubain)	12	Identique
Héroïne ou chlorhydrate de diamorphine	4-5	Légèrement plus courte
Tartrate de lévorphanol (Levo-Dromoran)	2,3	Identique
Tartrate de butorphanol (Stadol)	1,5-2,5	Identique
Chlorhydrate ou lactate de pentazocine (Talwin)	60	Plus courte
Chlorhydrate de mépéridine ou de péthidine (Demerol)	80	Plus courte
Chlorhydrate de méthadone (Dolophine)	10	Identique

a) Beaver, W. T. Management of cancer pain with parenteral medication. *JAMA* 1980; 244; 2653-2657.

b) D'après l'aire sous la courbe de l'effet analgésique en fonction du temps.

Sulfate de morphine injectable, USP à 2 mg / mL, à 4 mg / mL et à 10 mg/mL

Posologie habituelle chez l'adulte : de 5 à 20 mg toutes les 4 heures, par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. **Ne pas administrer par voie intrathécale ou épidurale.**

Il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. Normalement, la solution de sulfate de morphine est jaune pâle; il ne faut pas l'utiliser si elle est devenue plus foncée ou si elle a changé de couleur, ou encore si un précipité s'y est formé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide ou jaune pâle et qu'elle est exempte de tout précipité. **Ne pas stériliser par la chaleur.**

Personnes âgées

Des cas de dépression respiratoire ont été signalés chez des personnes âgées qui ne présentaient pas de tolérance aux opioïdes ou qui prenaient d'autres agents entraînant un risque de dépression respiratoire et chez qui le traitement a été entrepris à une dose élevée. Le traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP doit être mis en route à une dose faible, qui doit être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention des effets souhaités (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si le patient reçoit déjà un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si son administration est interrompue, il faudra envisager d'augmenter la dose de l'opioïde pour compenser l'effet de l'analgésique non opioïde. Le Sulfate de morphine injectable, USP peut être utilisé sans danger de façon concomitante avec des analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

Ajustement posologique

L'ajustement posologique est la clé du succès du traitement par les analgésiques opioïdes.

L'optimisation de la dose en fonction de la douleur ressentie par le patient devrait viser l'administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets indésirables acceptables.

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

Ajustement ou réduction de la dose

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris le Sulfate de morphine injectable, USP tend à entraîner une dépendance physique, accompagnée ou non de dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicquée, la faiblesse et les bâillements.

Lorsque des douleurs d'intensité modérée à sévère sont soulagées adéquatement, il faut tenter périodiquement de réduire la dose de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut permettre l'administration d'une dose plus faible ou l'arrêt complet du médicament.

Les patients qui suivent un traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Les symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La réduction graduelle du médicament devrait être personnalisée et se dérouler sous supervision médicale.

Le patient doit savoir que la réduction et/ou l'arrêt des opioïdes diminuent sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, la plus petite dose doit être administrée au patient et la dose du médicament doit être augmentée progressivement pour éviter la surdose.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie postzostérienne, la douleur en coup de poignard, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. Pour autant, cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé qui souffrent de ces types de douleur ne doivent pas essayer de prendre des analgésiques opioïdes. Toutefois, il peut se révéler nécessaire de diriger assez rapidement ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur.

Mise au rebut

Le Sulfate de morphine injectable, USP doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être utilisé devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

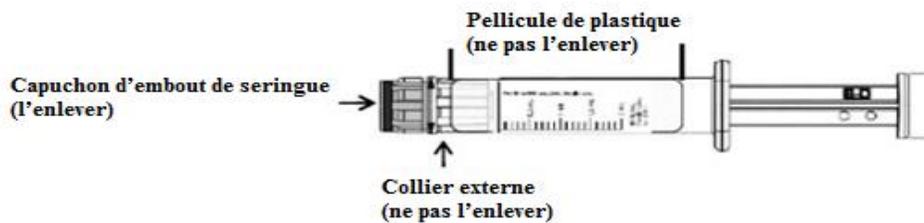
Administration

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, d'un précipité ou de fuites. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, d'un précipité, d'un changement de couleur ou de fuites.

Mode d'emploi :

ATTENTION : Certaines seringues en verre peuvent mal fonctionner, se casser ou se bloquer lorsqu'elles sont connectées à certains dispositifs d'accès Luer sans aiguille ainsi qu'à certaines aiguilles. Cette seringue est dotée d'un embout interne plus grand et d'un collier externe (collier Luer). Le collier externe doit rester fixé à la seringue. Les données montrent que la seringue assure une connexion acceptable avec une aiguille BD Eclipse^{MC} ou une aiguille de sécurité Terumo SurGuard2^{MC}, ainsi qu'avec les dispositifs d'accès sans aiguilles non centraux : Alaris SMARTSITE^{MC}, B-Braun ULTRASITE^{MC}, BD-Q SYTE^{MC}, maximum MAX PLUS^{MC} et B-Braun SAFSITE^{MC}. Les données montrent également qu'une connexion acceptable est obtenue avec la centrale Medical CLAVE^{MC} post-USI. On a cependant fait état de déconnexions spontanées de telles seringues de verre avec certaines aiguilles et certains dispositifs d'accès Luer sans aiguille, déconnexions qui ont entraîné la fuite du médicament administré. S'assurer que l'aiguille ou le dispositif d'accès Luer sans aiguille est solidement fixé avant de commencer l'injection. Inspecter visuellement la connexion de la seringue de verre avec l'aiguille ou le dispositif d'accès Luer sans aiguille, et ce, avant et pendant l'administration du médicament. Ne pas enlever la pellicule de plastique transparente autour du collier externe (voir la Figure 1).

Figure 1



1. Inspecter l'emballage extérieur (alvéolé) en prenant soin de vérifier ce qui suit :

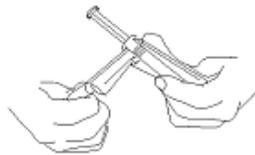
- l'intégrité de l'emballage alvéolé;
- le nom du médicament;
- la teneur ou concentration du médicament;
- le volume de la dose;
- la voie d'administration;
- la date d'expiration pour s'assurer que le médicament n'est pas périmé;
- l'applicabilité d'une technique stérile.

Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

2. Retirer la pellicule papier (supérieure) de l'emballage extérieur pour révéler les renseignements sur le produit et permettre l'accès à la seringue. Ne pas perforer l'emballage en forçant la seringue au travers de celui-ci.

3. Replier la partie en plastique de l'emballage extérieur (thermoformé) de manière à présenter la tige du piston pour en extraire la seringue (voir la Figure 2).

Figure 2



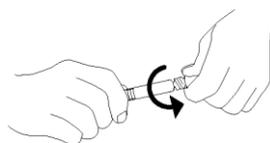
4. Effectuer une inspection visuelle de la seringue en prenant soin de vérifier ce qui suit :

- absence de dommages à la seringue ;
- absence de particules externes;
 - absence de particules internes;
 - aspect approprié de la couleur du médicament;
 - date d'expiration pour s'assurer que le médicament n'est pas périmé;
 - nom du médicament;
 - teneur ou concentration du médicament;
 - volume de la dose;

- voie d'administration;
- applicabilité d'une technique stérile;
- intégrité de la pellicule de plastique autour du collier externe.

5. Ne pas retirer la pellicule de plastique autour du collier externe. Pousser légèrement le piston pour dégager le bouchon, sans retirer le capuchon protecteur de l'embout.
6. Ne pas retirer la pellicule de plastique autour du collier externe. Retirer le capuchon de l'embout selon un mouvement de torsion (voir la Figure 3).

Figure 3



7. Jeter le capuchon de l'embout.
8. Expulser toute bulle d'air.
9. Ajuster la dose de matière stérile (le cas échéant).
10. Raccorder la seringue au port de connexion d'injection approprié selon la voie d'administration. Avant l'injection, s'assurer que la seringue est solidement fixée à l'aiguille ou au dispositif d'accès Luer sans aiguille.
11. Appuyer sur la tige du piston pour administrer le médicament. S'assurer que la pression est maintenue sur la tige du piston tout au long de l'administration.
12. Retirer la seringue du dispositif d'accès Luer sans aiguille (le cas échéant) et la jeter dans le récipient approprié. Si le médicament est administré par voie intramusculaire (IM), ne pas remettre le capuchon sur l'aiguille. Pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille, les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées.

À NOTER :

- Toutes les étapes doivent être effectuées l'une à la suite de l'autre (séquentiellement).
- **Ne pas passer la seringue à l'autoclave.**
- **Ne pas utiliser ce produit dans un champ stérile.**
- N'introduire aucun autre liquide dans la seringue en tout temps.
- Ce produit est destiné à un usage unique.

Simplist est une marque de commerce de Fresenius Kabi USA, LLC.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes :

Le surdosage de morphine est caractérisé par les symptômes suivants : dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant; dyspnée de Cheyne-Stokes; cyanose), myosis extrême, somnolence prononcée pouvant évoluer vers un état de stupeur ou un coma, flaccidité des muscles squelettiques, froideur et moiteur de la peau, et, parfois, bradycardie et hypotension. Les surdoses massives de ce médicament, en particulier lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, peuvent entraîner une apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort.

Traitement :

Il faut avant tout rétablir des échanges respiratoires adéquats en maintenant la perméabilité des voies respiratoires et en plaçant le patient sous ventilation assistée ou contrôlée. Le chlorhydrate de naloxone est un antagoniste spécifique et efficace en cas de dépression respiratoire secondaire à une hypersensibilité aux opioïdes ou à une surdose de ces médicaments. Chez l'adulte, la dose initiale habituelle de naloxone est de 0,4 à 2 mg administrés par voie intraveineuse. Si l'on n'obtient pas le degré d'antagonisme et d'amélioration de la fonction respiratoire désiré immédiatement après l'administration de cette dose initiale par voie intraveineuse, on peut réadministrer cette dernière au patient à plusieurs reprises (à 2 ou 3 minutes d'intervalle) par voie intraveineuse. Si l'état du patient ne s'est pas nettement amélioré après l'administration de 2 ou 3 doses de naloxone, c'est qu'il est peut-être attribuable, à tout le moins en partie, à un autre processus morbide ou à un autre médicament qui n'appartient pas à la classe des opioïdes.

Chez l'enfant, la dose initiale habituelle est de 0,01 mg/kg et elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. La dose peut être répétée en suivant les directives établies pour l'adulte. Au besoin, la naloxone peut être diluée dans de l'eau stérile pour injection. Les autres mesures de soutien (oxygénothérapie, perfusion intraveineuse de liquides, administration de vasopresseurs, etc.) doivent être employées suivant leurs indications. Il ne faut pas administrer d'antagoniste en l'absence d'une dépression respiratoire ou cardiovasculaire d'importance clinique.

La morphine ne peut être éliminée par dialyse.

Dose de morphine toxique chez l'humain administrée par voie parentérale : L'administration rapide d'une dose de plus de 30 mg de morphine est susceptible d'entraîner des effets toxiques importants chez tout adulte qui n'est pas dépendant de la morphine et qui ne souffre d'aucune douleur.

Remarque : L'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opioïdes déclenchera un syndrome de sevrage aigu chez les patients qui présentent une dépendance physique aux opioïdes. Par conséquent, il faut éviter dans la mesure du possible de leur administrer ce type de médicament. Si l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes s'impose en cas de dépression respiratoire grave chez un patient ayant

une dépendance physique, il faut faire preuve d'une extrême prudence et instaurer le traitement à une dose équivalente à un dixième ou à un cinquième de la dose habituelle recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La morphine (alcaloïde de l'opium) est un agoniste des récepteurs des opioïdes qui procure une analgésie à une dose ne causant pas d'altération marquée de la conscience. Son principal effet thérapeutique est le soulagement de la douleur. On n'a pas encore élucidé son mode d'action ni son site d'action, mais on croit qu'ils sont liés à la présence de récepteurs des opioïdes dans le système nerveux central. La morphine agit non seulement sur la perception initiale de la douleur, mais aussi sur la réponse émotionnelle à cette dernière; et s'il est vrai qu'en général, le soulagement de la douleur n'est pas total, elle entraîne néanmoins une atténuation marquée de la détresse ou de la souffrance ressentie par le patient. Outre leurs effets analgésiques, les opioïdes provoquent de la somnolence, des changements de l'humeur et une obnubilation; cependant, ils n'inhibent ni les modalités sensorielles ni l'activité motrice lorsqu'ils sont administrés aux doses thérapeutiques. Il n'y a pas de limite intrinsèque aux effets analgésiques des opioïdes; cela dit, l'administration de fortes doses de ces médicaments peut provoquer entre autres les effets indésirables suivants : dépression respiratoire, nausées et vomissements, diminution du réflexe de la toux, myosis, légère vasodilatation et augmentation de la tonicité des voies gastro-intestinales et génito-urinaires.

Pharmacodynamie

Système nerveux central :

Le sulfate de morphine entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO₂ et à la stimulation électrique.

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

Le sulfate de morphine entraîne le myosis, même dans le noir complet. Le myosis extrême est un signe de surdose d'opioïdes, mais il n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans un contexte de surdose de sulfate de morphine.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses : Le sulfate de morphine cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

Appareil cardiovasculaire :

Le sulfate de morphine peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur oculaire, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien :

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

Système immunitaire :

Les études in vitro et les études sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. L'importance clinique de cette observation est inconnue.

Relation entre la concentration et l'efficacité

En général, l'injection intraveineuse procure un soulagement de la douleur en l'espace de quelques minutes. L'administration de doses plus fortes est associée à une augmentation de l'effet analgésique et à une prolongation de la durée d'action, mais les effets indésirables limitent la dose maximale qui peut être tolérée par le patient.

Pharmacocinétique

La morphine est métabolisée dans le foie, où elle subit une glucuroconjugaison. Une très grande partie de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme libre (en faible quantité) et sous forme conjuguée (dans une plus large mesure), et 90 % de l'excrétion totale de cette dose se font au cours des 24 heures qui suivent l'administration.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas recevoir le Sulfate de morphine injectable, USP.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel.

Le Sulfate de morphine injectable, USP et les solutions diluées de Sulfate de morphine injectable, USP dans une solution de dextrose injectable à 5 % ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 % peuvent être conservés dans des cassettes pour pompes à perfusion, des seringues et des minisacs en PVC. Protégées de la lumière, ces préparations seront stables pendant 24 heures à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) ou pendant 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 °C et 8 °C). Des techniques aseptiques appropriées devront être utilisées dans le but de réduire les risques de contamination de la solution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le **Sulfate de morphine injectable, USP à 2 mg / mL** est présenté en seringues préremplies Simplist^{MC} à usage unique de 1 mL; boîtes de 24.

Un mL de Sulfate de morphine injectable, USP à 2 mg / mL contient : 2 mg de sulfate de morphine, 8,4 mg de chlorure de sodium, 2,3 mg de citrate de sodium dihydraté, 0,74 mg d'acide citrique monohydrate, 0,111 mg d'édétate disodique et 0,053 mg de chlorure de calcium dihydraté dans de l'eau pour injection.

Le **Sulfate de morphine injectable, USP à 4 mg / mL** est présenté en seringues préremplies Simplist^{MC} à usage unique de 1 mL; boîtes de 24.

Un mL de Sulfate de morphine injectable, USP à 4 mg / mL contient : 4 mg de sulfate de morphine, 8,4 mg de chlorure de sodium, 2,3 mg de citrate de sodium dihydraté, 0,74 mg d'acide citrique monohydrate, 0,111 mg d'édétate disodique et 0,053 mg de chlorure de calcium dihydraté dans de l'eau pour injection.

Le **Sulfate de morphine injectable, USP à 10 mg / mL** est présenté en seringues préremplies Simplist^{MC} à usage unique de 1 mL; boîtes de 24.

Un mL de Sulfate de morphine injectable, USP à 10 mg / mL contient : 10 mg de sulfate de morphine, 7,5 mg de chlorure de sodium, 3,45 mg de citrate de sodium dihydraté, 1,11 mg d'acide citrique monohydrate, 0,111 mg d'édétate disodique et 0,053 mg de chlorure de calcium dihydraté dans de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

Sulfate de morphine pentahydraté

Nom chimique :

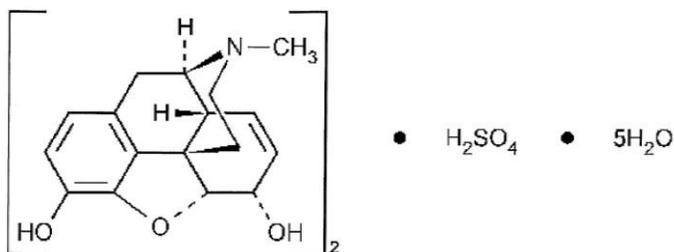
Sulfate de 7,8-didéshydro-4,5 α -époxy-17-méthylmorphinan-3,6 α -diol (2:1) (sel) pentahydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire : $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

Masse moléculaire : 758,83 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le sulfate de morphine se présente sous la forme d'une fine poudre blanche. Il perd progressivement l'eau qu'il contient lorsqu'il est exposé à l'air et il devient foncé en cas d'exposition prolongée à la lumière. Il est soluble dans l'eau et dans l'éthanol à la température ambiante.

RÉFÉRENCE

Sulfate de morphine injection, USP. Corporation de soins de la santé Hospira. Monographie du produit. Numéro de contrôle de la présentation : 211417. Date de révision : 9 mars 2018.

Sulfate de Morphine Injection, SDZ. Monographie du produit. Numéro de soumission : 217218. Date de révision : 31 août 2018.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NSulfate de morphine injectable, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le Sulfate de morphine injectable, USP. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur le Sulfate de morphine injectable, USP sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez le Sulfate de morphine injectable, USP comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de dépendance aux opioïdes ou d'emploi abusif ou détourné de ces médicaments qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
 - **En prenant le Sulfate de morphine injectable, USP vous pourriez éprouver des problèmes respiratoires qui pourraient mettre votre vie en danger, particulièrement si vous ne le prenez pas selon les directives de votre médecin. Les femmes qui prennent des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement font courir le risque à leur bébé d'éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.**
 - **Même une seule dose de Sulfate de morphine injectable, USP prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit peut entraîner une surdose mortelle. C'est particulièrement vrai pour les enfants.**
 - **Si vous prenez le Sulfate de morphine injectable, USP pendant que vous êtes enceinte, que ce soit pendant une courte ou une longue période et peu importe la dose, votre bébé peut présenter à sa naissance des symptômes de sevrage qui pourraient mettre sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent sa naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre enfant présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **respiration anormale (faible, difficile ou rapide);**
 - **pleurs particulièrement difficiles à calmer;**
 - **tremblements;**
 - **selles abondantes; éternuements, bâillements ou vomissements fréquents; fièvre;**
- Obtenez immédiatement une aide médicale pour lui.**

- **La prise du Sulfate de morphine injectable, USP avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

Pourquoi utilise-t-on le Sulfate de morphine injectable, USP?

Le Sulfate de morphine injectable, USP est une solution injectable qui contient du sulfate de morphine, un analgésique opioïde utilisé pour soulager la douleur.

Comment le Sulfate de morphine injectable, USP agit-il?

Le Sulfate de morphine injectable, USP est un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes ». Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients du Sulfate de morphine injectable, USP?

Ingrédient médicamenteux : sulfate de morphine

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, acide citrique, édétate disodique, chlorure de calcium dihydraté et eau pour injection

Sous quelle forme se présente le Sulfate de morphine injectable, USP?

Solution stérile pour injection dosée à 2 mg / mL, 4 mg / mL et 10 mg / mL dans des seringues préremplies Simplist^{MC} à usage unique.

Le Sulfate de morphine injectable, USP ne doit pas être utilisé si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au sulfate de morphine ou à tout autre ingrédient du Sulfate de morphine injectable, USP;
- vous pouvez soulager votre douleur par l'usage occasionnel d'autres médicaments antidouleurs, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme sévère, avez de la difficulté à respirer ou présentez d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez subi une blessure à la tête;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris dans les 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline;
- vous êtes sur le point de subir, ou vous avez eu récemment, une intervention chirurgicale prévue.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir le Sulfate de morphine injectable, USP. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de

santé, notamment :

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous êtes atteint d'une maladie sévère du rein, du foie ou du poumon;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- si vous faites de l'hypotension (basse pression);
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou sévère;
- si vous avez des problèmes de thyroïde ou de prostate, ou des problèmes aux glandes surrénales;
- si vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes sévères de santé mentale;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous prévoyez devenir enceinte.

Autres mises en garde à connaître

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : Les opioïdes peuvent être transmis à l'enfant à naître ou allaité. Le Sulfate de morphine injectable, USP peut causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité. Votre médecin déterminera si l'utilisation du Sulfate de morphine injectable, USP l'emporte sur les risques pour l'enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez le Sulfate de morphine injectable, USP, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre le médicament, car cela pourrait causer une fausse couche ou une mortinaissance. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise du Sulfate de morphine injectable, USP. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets du Sulfate de morphine injectable, USP sur vous. Le Sulfate de morphine injectable, USP peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- des vertiges.

Ceux-ci surviennent habituellement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Trouble de la grande surrénale : Vous pouvez développer un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements;
- se sentir fatigué, faible ou étourdi;

- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à votre glande surrénale si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre le Sulfate de morphine injectable, USP.

Syndrome sérotoninergique : Le Sulfate de morphine injectable, USP peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans la manière dont votre cerveau, vos muscles et votre système digestif fonctionnent. Vous pouvez développer le syndrome sérotoninergique si vous prenez le Sulfate de morphine injectable, USP avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec le Sulfate de morphine injectable, USP :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. **Ne buvez pas** d'alcool durant votre traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP. Cela peut entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration anormalement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves;
 - une surdose mortelle.
- les autres sédatifs qui peuvent accentuer la somnolence causée par le Sulfate de morphine injectable, USP;
- les autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété);
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas le Sulfate de morphine injectable, USP** si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la

- schizophrénie;
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- les médicaments contre la migraine (comme les triptans);
- le millepertuis.

Comment prendre le Sulfate de morphine injectable, USP?

Sulfate de morphine injectable, USP à 2 mg / mL, à 4 mg / mL et à 10 mg / mL

Posologie habituelle chez l'adulte : de 5 à 20 mg toutes les 4 heures, par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. **Ne pas administrer par voie intrathécale ou épidurale.**

Posologie habituelle chez l'adulte

Votre médecin a choisi la dose que vous prenez en fonction de votre cas précis.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui soulagera adéquatement votre douleur. Il est recommandé que vous preniez le Sulfate de morphine injectable, USP pendant un maximum de 7 jours. Si vous avez besoin de prendre le Sulfate de morphine injectable, USP pendant plus longtemps, votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous de façon à diminuer les risques d'effets secondaires et de surdose. Les doses plus fortes peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose.

Évaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin pour savoir si vous devez continuer à prendre le Sulfate de morphine injectable, USP. Vous ne devez utiliser le Sulfate de morphine injectable, USP que pour traiter le problème de santé pour lequel il vous a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires qui découlent du traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP, informez-en votre médecin sans tarder.

Administration

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, d'un précipité ou de fuites. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, d'un précipité, d'un changement de couleur ou de fuites.

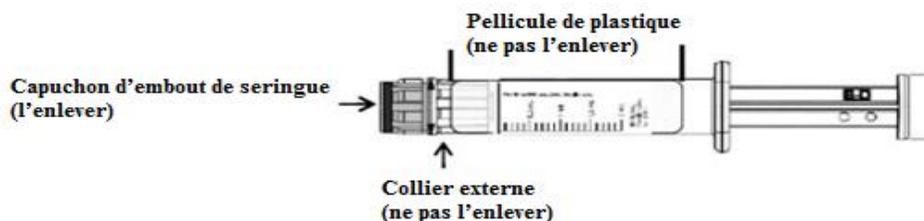
Mode d'emploi :

ATTENTION : Certaines seringues en verre peuvent mal fonctionner, se casser ou se bloquer lorsqu'elles sont connectées à certains dispositifs d'accès Luer sans aiguille ainsi qu'à certaines aiguilles. Cette seringue est dotée d'un embout interne plus grand et d'un collier externe (collier Luer). Le collier externe doit rester fixé à la seringue. Les données montrent que la seringue assure une connexion acceptable avec une aiguille BD Eclipse^{MC} ou une aiguille de sécurité Terumo SurGuard2^{MC}, ainsi qu'avec les dispositifs d'accès sans aiguilles non centraux : Alaris SMARTSITE^{MC}, B-Braun ULTRASITE^{MC}, BD-Q SYTE^{MC}, maximum MAX PLUS^{MC} et B-Braun

^NSulfate de morphine injectable, USP à 2 mg/mL, à 4 mg/mL et à 10 mg/mL

SAFSITE^{MC}. Les données montrent également qu'une connexion acceptable est obtenue avec la centrale Medical CLAVE^{MC} post-USI. On a cependant fait état de déconnexions spontanées de telles seringues de verre avec certaines aiguilles et certains dispositifs d'accès Luer sans aiguille, déconnexions qui ont entraîné la fuite du médicament administré. S'assurer que l'aiguille ou le dispositif d'accès Luer sans aiguille est solidement fixé avant de commencer l'injection. Inspecter visuellement la connexion de la seringue de verre avec l'aiguille ou le dispositif d'accès Luer sans aiguille, et ce, avant et pendant l'administration du médicament. Ne pas enlever la pellicule de plastique transparente autour du collier externe (voir la Figure 1).

Figure 1



1. Inspecter l'emballage extérieur (alvéolé) en prenant soin de vérifier ce qui suit :

- l'intégrité de l'emballage alvéolé;
- le nom du médicament;
- la teneur ou concentration du médicament;
- le volume de la dose;
- la voie d'administration;
- la date d'expiration pour s'assurer que le médicament n'est pas périmé;
- l'applicabilité d'une technique stérile.

Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.

2. Retirer la pellicule papier (supérieure) de l'emballage extérieur pour révéler les renseignements sur le produit et permettre l'accès à la seringue. Ne pas perforer l'emballage en forçant la seringue au travers de celui-ci.

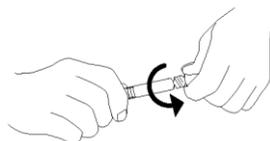
3. Replier la partie en plastique de l'emballage extérieur (thermoformé) de manière à présenter la tige du piston pour en extraire la seringue (voir la Figure 2).

Figure 2



4. Effectuer une inspection visuelle de la seringue en prenant soin de vérifier ce qui suit :
 - absence de dommages à la seringue ;
 - absence de particules externes;
 - absence de particules internes;
 - aspect approprié de la couleur du médicament;
 - date d'expiration pour s'assurer que le médicament n'est pas périmé;
 - nom du médicament;
 - teneur ou concentration du médicament;
 - volume de la dose;
 - voie d'administration;
 - applicabilité d'une technique stérile;
 - intégrité de la pellicule de plastique autour du collier externe.
5. Ne pas retirer la pellicule de plastique autour du collier externe. Pousser légèrement le piston pour dégager le bouchon, sans retirer le capuchon protecteur de l'embout.
6. Ne pas retirer la pellicule de plastique autour du collier externe. Retirer le capuchon de l'embout selon un mouvement de torsion (voir la Figure 3).

Figure 3



7. Jeter le capuchon de l'embout.
8. Expulser toute bulle d'air.
9. Ajuster la dose de matière stérile (le cas échéant).
10. Raccorder la seringue au port de connexion d'injection approprié selon la voie d'administration. Avant l'injection, s'assurer que la seringue est solidement fixée à l'aiguille ou au dispositif d'accès Luer sans aiguille.
11. Appuyer sur la tige du piston pour administrer le médicament. S'assurer que la pression est maintenue sur la tige du piston tout au long de l'administration.
12. Retirer la seringue du dispositif d'accès Luer sans aiguille (le cas échéant) et la jeter dans le récipient approprié. Si le médicament est administré par voie intramusculaire (IM), ne pas remettre le capuchon sur l'aiguille. Pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille, les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées.

À NOTER :

- Toutes les étapes doivent être effectuées l'une à la suite de l'autre (séquentiellement).
- **Ne pas passer la seringue à l'autoclave.**
- **Ne pas utiliser ce produit dans un champ stérile.**
- N'introduire aucun autre liquide dans la seringue en tout temps.
- Ce produit est destiné à un usage unique.

Simplist est une marque de commerce de Fresenius Kabi USA, LLC.

Arrêt du traitement

Si vous prenez le Sulfate de morphine injectable, USP pendant une période dépassant quelques jours, vous ne devez pas cesser le traitement soudainement. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise du Sulfate de morphine injectable, USP. Vous devez le faire de façon progressive afin d'éviter des symptômes gênants comme :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- les nausées;
- la nervosité ou l'agitation;
- les écoulements nasaux;
- les éternuements;
- les tremblements ou les frissons;
- les crampes à l'estomac;
- l'accélération du rythme cardiaque (tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration;
- les palpitations;
- la fièvre inexplicée;
- la faiblesse;
- les bâillements.

La réduction ou l'arrêt de votre traitement rendra votre organisme moins habitué aux opioïdes. Si vous reprenez le traitement, vous devrez commencer à la dose la plus faible. Vous pourriez faire une surdose si vous recommencez à prendre le médicament à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter lentement de prendre le Sulfate de morphine injectable, USP.

Renouvellement de votre ordonnance de Sulfate de morphine injectable, USP

Vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance écrite auprès de votre médecin chaque fois que vous serez à court du Sulfate de morphine injectable, USP.

Obtenez uniquement une ordonnance de ce médicament auprès du médecin qui est chargé de votre traitement. Ne demandez pas une ordonnance à un autre médecin à moins que vous ne changiez de médecin pour la gestion de votre douleur.

Surdose

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

Les signes de surdose comprennent :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au Sulfate de morphine injectable, USP?

Lorsque vous recevez le Sulfate de morphine injectable, USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Baisse de désir sexuel, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par le Sulfate de morphine injectable, USP.

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
RARE	Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, 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 sévère, nausées			✓
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques		✓	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, vertiges	✓		
	Syndrome sérotoninergique : agitation ou instabilité psychomotrice, perte du contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de Sulfate de morphine injectable, USP dans un endroit sûr pour prévenir le vol, l'emploi détourné ou une exposition accidentelle.**
- Conservez ce médicament à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Protégez-le de la lumière et du gel.
- **Conservez le Sulfate de morphine injectable, USP sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ceux-ci voudront vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de Sulfate de morphine injectable, USP par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Pour en savoir plus sur le Sulfate de morphine injectable, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>); le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/en-ca/>), ou en composant le 1 877 821-7724.

Ces informations sont à jour en date de la dernière révision indiquée ci-dessous, mais des informations plus récentes peuvent être disponibles auprès de Fresenius Kabi.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, Bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Simplist est une marque de commerce de Fresenius Kabi USA, LLC.

Date de préparation : 9 mai 2019