

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

N Sandoz Morphine SR

Sulfate de morphine

Comprimés à libération prolongée à 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg, pour voie orale

Standard du fabricant

Analgésique opioïde

N02AA01

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
13 novembre 2001
Date de préparation :
22 mars 2024

N° de contrôle de soumission : 279585

TABLE OF CONTENTS

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTES

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Hyperalgésie induite par les opioïdes	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Apnée du sommeil	02/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Syndrome thoracique aigu chez les patients atteints de déranocytose	09/2022

TABLES DE MATIÈRES

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

TABLES DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.1 Geriatrics	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration.....	11
4.4 Dose oubliée.....	11
5 SURDOSAGE.....	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1 Populations particulières.....	23
7.1.1 Femmes enceintes	25
7.1.2 Allaitement.....	25
7.1.3 Enfants.....	25
7.1.4 Personnes âgées.....	25
8 EFFETS INDÉSIRABLES	26
8.1 Aperçu des effets indésirables associées au médicament	26

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	27
8.3 Effets indésirables indentifiés après la mise en marché	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1 Interactions médicamenteuses graves	29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	30
9.3 Interactions médicament-comportement	30
9.4 Interactions médicament-médicament	30
9.5 Interactions médicament-aliment	31
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	31
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	31
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1 Mode d'action	31
10.2 Pharmacodynamie	31
10.3 Pharmacocinétique	33
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14 ETUDES CLINIQUES.....	36
14.3 Études comparatives de biodisponibilité	37
15 MICROBIOLOGIE	48
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	49
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) est indiqué pour :

- le soulagement de la douleur suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien, continu et à long terme d'un traitement opioïde:
 - chez les patients dont la douleur répond aux opioïdes et
 - pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.

Sandoz Morphine SR ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme l'innocuité et l'efficacité de MS CONTIN ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. Les besoins posologiques varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

1.1 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Morphine SR est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type);
- chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être

prises en charge par d'autres analgésiques;

- pour la prise en charge de la douleur aiguë, notamment à l'occasion de chirurgies ambulatoires;
- chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'un état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'hypoxie et/ou d'hypercapnie, et de cœur pulmonaire;
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, d'une tumeur cérébrale et/ou d'un traumatisme crânien;
- chez les patients atteints d'arythmies cardiaques;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement);
- chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.3 Femmes qui allaitent).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques plus élevés de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération prolongée, Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir 4.1 Considérations posologiques).

- Toxicomanie, abus et mésusage

Sandoz Morphine SR présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire Sandoz Morphine SR, il faut évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage). Sandoz Morphine SR doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

- Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle, pourrait survenir avec l'utilisation de Sandoz Morphine SR. Les bébés exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel présentent un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par Sandoz Morphine SR ou

à la suite d'une augmentation de la dose (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Dépression respiratoire).

Les comprimés Sandoz Morphine SR à 15 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés Sandoz Morphine SR pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. De plus, les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles. Seul le comprimé à 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

- Exposition accidentelle

Même une seule dose de Sandoz Morphine SR ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle de morphine (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

- Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de Sandoz Morphine SR par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes, Risque de tératogénéicité, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).

- Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de Sandoz Morphine SR doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des lésions graves ou la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec le SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool]).

- Risques associés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC L'utilisation concomitante d'un opioïde avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec le SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool]).

- Réserver toute prescription concomitante de Sandoz Morphine SR et d'une benzodiazépine ou d'un autre déprimeur du SNC aux patients chez qui tous les autres traitements sont inadéquats.
- Limiter la posologie et la durée au minimum requis.
- Suivre les patients pour détecter d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser 90 mg par jour de Sandoz Morphine SR. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire Sandoz Morphine SR, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de Sandoz Morphine SR (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).**
- **Sandoz Morphine SR doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.**
- **Les comprimés Sandoz Morphine SR à 15 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés Sandoz Morphine SR pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage).**
- L'administration et la posologie de la morphine doivent être personnalisées en tenant compte des propriétés du médicament. Il faut de plus tenir compte de la nature et de l'intensité de la douleur, ainsi que de l'état général du patient. Il faut accorder une importance particulière aux médicaments administrés auparavant ou de façon concomitante.
- Comme c'est le cas pour d'autres analgésiques opioïdes, l'utilisation de la morphine pour soulager la douleur persistante doit être précédée d'une évaluation approfondie de l'état du patient ainsi que du diagnostic de la douleur spécifique et de ses causes. L'emploi d'opioïdes pour soulager les douleurs chroniques comme la douleur cancéreuse, si importante soit-elle, ne doit représenter qu'une partie de la démarche visant à traiter la douleur, qui doit comprendre également d'autres modes de traitement ou d'autres médicaments, des mesures non médicamenteuses et un soutien psychosocial.
- On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation de Sandoz Morphine SR dans les 24 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 24 heures suivant celle-ci (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).
- Les comprimés Sandoz Morphine SR ne sont pas indiqués pour l'administration par voie rectale.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Enfants (< 18 ans)

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

Une dose initiale appropriée pour les enfants dont la douleur est mal maîtrisée sous analgésiques non opioïdes ou opioïdes faibles est de 0,5 à 1 mg/kg de Sandoz Morphine SR par voie orale toutes les 12 heures.

- Adultes (≥ 18 ans)

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

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

- Patients de plus de 50 ans

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

- Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée. Il faut commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et augmenter la dose lentement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux.

Une dépression respiratoire est survenue après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes chez des patients âgés qui ne toléraient pas les opioïdes ou qui recevaient en concomitance d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Dépression respiratoire et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

- Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par Sandoz Morphine SR

La dose initiale habituelle de Sandoz Morphine SR pour les patients adultes qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 30 mg à prendre toutes les 12 heures par voie orale.

- Patients recevant actuellement des opioïdes

On peut faire passer les patients qui reçoivent des préparations orales de morphine à Sandoz Morphine SR en utilisant la même dose quotidienne totale de morphine divisée en deux doses de Sandoz Morphine SR administrées à 12 heures d'intervalle.

Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, on doit calculer la « dose équivalente en sulfate de morphine orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la dose quotidienne totale de l'analgésique présentement utilisé, on peut se servir du Tableau 1 (ci-dessous) pour calculer la dose quotidienne approximative de sulfate de morphine orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette dose quotidienne totale de morphine orale doit alors être divisée en deux doses égales de Sandoz Morphine SR administrées à 12 heures d'intervalle. Des réductions de dose additionnelles doivent être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

- Patients atteints d'insuffisance hépatique

Une réduction de la dose est recommandée en présence d'insuffisance hépatique grave en raison du risque de toxicité (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

- Patients atteints d'insuffisance rénale

Une réduction de la dose est recommandée en présence d'insuffisance rénale grave en raison du risque de toxicité (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

- Rotation des opioïdes

Les taux de conversion des opioïdes sont sujets à des variations cinétiques gouvernées par des facteurs génétiques et autres. Quand un opioïde est remplacé par un autre, **il faut envisager de réduire la dose calculée de 25 à 50 %** pour réduire au minimum le risque de surdose. Ensuite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien adéquate.

Tableau 1 - Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïdes	Pour convertir en équivalent morphine orale	Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg/d
Codéine	0.15	6.67	600 mg/d
Hydromorphone	5	0.2	18 mg/d
Oxycodone	1.5	0.667	60 mg/d
Tapentadol	0.3-0.4	2.5-3.33	300 mg/d
Tramadol	0.1-0.2	6	***
Méthadone	La dose équivalent à la morphine n'a pas été établie avec certitude.		

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

a. D'après les Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Université McMaster; 2017

- Patients fragilisés

Chez les patients fragilisés et ceux qui présentent une insuffisance respiratoire ou une altération significative de la fonction hépatique et/ou rénale, la morphine doit être administrée avec prudence et à une posologie réduite (voir 7.1 Populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

- Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si le patient reçoit déjà un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si on l'arrête toutefois, on devra envisager d'augmenter la dose d'opioïde pour compenser l'analgésique non opioïde. On peut utiliser Sandoz Morphine SR en toute sécurité de façon concomitante avec les posologies habituelles d'analgésiques non opioïdes.

- Ajustement posologique

Le succès d'un traitement par les analgésiques opioïdes repose sur l'ajustement posologique. **Une posologie optimale adaptée au soulagement de la douleur du patient doit viser l'administration régulière de la plus faible dose possible de morphine à libération prolongée (Sandoz Morphine SR) qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Des doses plus élevées peuvent parfois être justifiées chez certains patients afin de répondre aux besoins en période d'activité physique.

En raison des propriétés de libération prolongée de Sandoz Morphine SR, les ajustements posologiques doivent être généralement espacés de 48 heures. Si des augmentations de la dose sont nécessaires, elles doivent être proportionnellement plus élevées pour la faible dose (exprimées en pourcentage de la dose précédente) que pour une dose plus élevée. Les augmentations usuelles recommandées de la dose (aux 12 heures) des comprimés Sandoz Morphine SR sont de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 et 200 mg. Au-dessus de 200 mg/dose (400 mg/jour), les augmentations devraient être de 30 à 60 mg/dose.

Sandoz Morphine SR est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures. L'apparition répétée de percées de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement la nécessité d'une augmentation de la posologie, plutôt qu'une augmentation de la fréquence des doses de morphine à libération prolongée (Sandoz Morphine SR). Toutefois, quand on le juge nécessaire pour obtenir les effets optimaux du médicament, on peut administrer les comprimés Sandoz Morphine SR toutes les 8 heures. Une administration plus fréquente (qu'aux 8 heures) n'est pas recommandée.

- Ajustement ou réduction de la posologie

L'administration chronique d'opioïdes, y compris Sandoz Morphine SR, a tendance à créer une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après une interruption brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, trouble du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Une fois qu'on a obtenu le soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon périodique de réduire la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Si le patient suit le traitement sur une longue période, le sevrage doit être graduel s'il n'est plus nécessaire au soulagement de la douleur. Quand le patient est traité adéquatement par un analgésique opioïde et que le sevrage du médicament est graduel, ces symptômes sont habituellement légers (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance). La réduction graduelle de la dose doit être adaptée au patient et menée sous supervision médicale.

Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde ou l'arrêt de traitement par un opioïde réduisent sa tolérance à ce médicament. Si le traitement doit être repris, le patient doit l'entreprendre à la dose la plus faible puis l'augmenter graduellement pour éviter une surdose.

Il est possible que les analgésiques opioïdes ne soient que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opioïde chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleurs, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

- Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours

Certains patients qui prennent Sandoz Morphine SR selon un horaire fixe peuvent avoir besoin d'analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre la douleur. Le choix des médicaments de secours doit tenir compte de la situation de chaque patient. Sandoz Morphine SR est une préparation à libération prolongée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

4.3 Administration

Les comprimés à libération prolongée Sandoz Morphine SR peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

4.4 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

- Symptômes

Un surdosage grave de morphine peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, une confusion, une somnolence extrême s'aggravant jusqu'à la stupeur ou au coma, une pneumonie par aspiration, un myosis, une rhabdomyolyse évoluant en insuffisance rénale, une flaccidité des muscles squelettiques, une hypotonie, une froideur ou une moiteur de l'épiderme, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée et, parfois, une bradycardie et une hypotension. Les pupilles en pointe d'aiguille (micropupilles) sont un signe de surdose narcotique, mais ne sont pas pathognomoniques (par exemple, des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). Une mydriase marquée plutôt qu'un myosis peut accompagner l'hypoxie dans le contexte d'une surdose de morphine. Une surdose grave peut provoquer une apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort.

- Traitement

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

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

Chez les patients physico-dépendants aux opioïdes, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste opioïde déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes opioïdes chez ces patients dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste opioïde est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, il faut l'administrer avec une extrême prudence en commençant par une dose plus faible, soit 10 à 20 % de la dose initiale recommandée, que l'on augmentera progressivement par la suite.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé dans l'organisme, surtout en cas d'administration par voie orale d'une préparation à libération prolongée.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée/ 15, 30, 60, 100 et 200 mg	<p>15 mg : FD&C bleu n° 1 laque d'aluminium, FD&C jaune n° 5 tartrazine laque d'aluminium, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane.</p> <p>30 mg: D&C rouge n° 7 lithol rubine BK D&C, FD&C bleu n° 1 laque d'aluminium, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane.</p> <p>60 mg: FD&C jaune soleil n°6 FCF laque d'aluminium, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane</p> <p>100 mg: Carmin d'indigo (FD et C bleu no 2) sur laque d'aluminium 3 % – 5 %, oxyde ferroso-ferrique/oxyde de fer noir, hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane.</p> <p>200 mg: Laque d'aluminium érythrosine, carmin d'indigo (FD et C bleu no 2) sur laque d'aluminium, jaune orangé S (FD et C jaune no 6) sur laque d'aluminium, hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane</p>

- Formes posologiques

Les comprimés Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) de 15 mg sont verts, ovales, biconvexes, comprimés pelliculés, portent l'inscription 15 d'un côté et «RPH» de l'autre côté.

Les comprimés Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) de 30 mg sont de couleur violettes, ovales, biconvexes, comprimés pelliculés, portent l'inscription 30 d'un côté et «RPH» de l'autre côté.

Les comprimés Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) 60 mg sont oranges, ovales, biconvexes, comprimés pelliculés, portent l'inscription 60 d'un côté et «RPH» de l'autre côté.

Les comprimés Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) 100 mg sont gris, ronds, biconvexes, comprimés pelliculés, portent l'inscription 60 d'un côté et aucune inscription de l'autre côté.

Les comprimés Sandoz Morphine SR (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) 200 mg sont rouge, ovales, biconvexes, comprimés pelliculés, portent l'inscription 60 d'un côté et une rainure de l'autre côté. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux.

- Conditionnement

Les comprimés de Sandoz Morphine SR de 15, 30, 60 se présentent en bouteille de 100 comprimés,

Les comprimés de Sandoz Morphine SR de 100 et 200 mg se présentent en bouteille de 50 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

On doit aviser les patients de ne pas donner Sandoz Morphine SR à d'autres personnes que le patient à qui il a été prescrit, car une telle consommation inappropriée peut entraîner de graves conséquences médicales, dont la mort. Sandoz Morphine SR doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

Les comprimés Sandoz Morphine SR de 15, 30, 60 et 100 mg doivent être avalés entiers et ne doivent être ni coupés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés. La prise de comprimés coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

Les comprimés Sandoz Morphine SR à 100 mg et 200 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes (voir également 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ces teneurs de comprimés peuvent causer une dépression respiratoire mortelle si elles sont administrées à des patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses équivalentes quotidiennes de morphine de 200 mg ou plus. Il faut être prudent quand on prescrit ces teneurs de comprimés.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par Sandoz Morphine SR, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Dans de très rares cas, surtout lorsqu'il y a administration de doses élevées, il peut survenir une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure de morphine. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de morphine ou de passer à un autre opioïde.

- Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, Sandoz Morphine SR, est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, Sandoz Morphine SR doit être prescrit et manipulé avec précaution.

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

Les opioïdes, comme Sandoz Morphine SR, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance, ou des antécédents de troubles de santé mentale, notamment la dépression majeure et l'anxiété. Cependant, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Sandoz Morphine SR doit être pris par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés ou écrasés. L'abus de ces comprimés à prendre par voie orale peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, en particulier le talc,

entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions des valvules cardiaques, qui peuvent aussi entraîner la mort.

- Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie aux patients au moment de leur remettre les comprimés Sandoz Morphine SR. Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent Sandoz Morphine SR:

1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. On doit aviser les patients que Sandoz Morphine SR contient de la morphine, un analgésique opioïde.
3. On doit aviser les patients que Sandoz Morphine SR ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de Sandoz Morphine SR sans avoir consulté un médecin. Les comprimés Sandoz Morphine SR doivent être avalés entiers (il ne faut pas les couper, les briser, les mâcher, les dissoudre ou les écraser) en raison du risque de surdose mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.
4. On doit conseiller aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables qui surviennent au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
5. Les patients ne doivent pas combiner Sandoz Morphine SR avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner des troubles graves ou la mort.
6. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec Sandoz Morphine SR.
7. On doit avertir les patients que s'ils sont traités par Sandoz Morphine SR et s'il est nécessaire d'abandonner le traitement, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de Sandoz Morphine SR plutôt que de l'abandonner soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
8. Il faut dire aux patients que Sandoz Morphine SR pourrait causer des crises épileptiques s'ils présentent un risque de crises épileptiques ou s'ils souffrent d'épilepsie. On doit aviser les patients qu'ils ne doivent pas prendre Sandoz Morphine SR s'ils souffrent de troubles épileptiques. On doit aussi aviser les patients de cesser de prendre Sandoz Morphine SR s'ils présentent une crise épileptique pendant la prise de Sandoz Morphine SR et de consulter un médecin immédiatement.
9. On doit informer les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de Sandoz Morphine SR : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements. En cas d'aggravation des symptômes, ils doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.
10. On doit aviser les patients que Sandoz Morphine SR peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex., la conduite d'un véhicule et l'opération de machines). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre Sandoz Morphine SR ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de Sandoz Morphine

SR.

11. On doit avertir les patients que Sandoz Morphine SR est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.
12. On doit aviser les patients que Sandoz Morphine SR ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre Sandoz Morphine SR. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre Sandoz Morphine SR.

Appareil cardiovasculaire

- Hypotension

L'administration de morphine peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques et les anesthésiques généraux. Ces patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'hypotension après l'instauration du traitement par Sandoz Morphine SR ou un ajustement de la dose.

L'utilisation de Sandoz Morphine SR chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique et psychologique ainsi qu'un trouble de l'usage des opioïdes peuvent se développer à la suite de l'administration répétée de Sandoz Morphine SR. Sandoz Morphine SR doit donc être prescrit et utilisé avec la précaution qu'exige tout médicament qui présente un risque de surconsommation.

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

En outre, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence de véritable toxicomanie et est caractérisé par le mésusage à des fins non médicales.

L'abus ou le mésusage intentionnel de Sandoz Morphine SR peut entraîner une surdose et/ou la mort. Le risque de trouble de l'usage des opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents, frères ou sœurs) de troubles de l'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs et chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex., dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Il faut surveiller l'apparition de signes comportementaux de recherche de substances (p. ex., demandes précoces de renouvellement d'ordonnance) chez les patients. Ces substances comprennent les opioïdes et les médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). En cas de

signes et symptômes de trouble de l'usage des opioïdes, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde. Voici quelques-uns des symptômes pouvant être associés à un arrêt brusque de la prise d'un analgésique opioïde : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, trouble du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

- Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

Sandoz Morphine SR est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à Sandoz Morphine SR; une prudence et une attention extrêmes s'imposent pour réduire le risque.

- Études de dissolution in vitro de l'interaction avec l'alcool

Des concentrations accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une diminution du taux de libération de la morphine des comprimés Sandoz Morphine SR. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut avertir les patients que Sandoz Morphine SR peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. On doit également mettre les patients en garde contre les effets combinés de la morphine avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Système endocrinien et métabolisme

- Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, surtout après plus d'un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des symptômes et des signes non spécifiques comprenant nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut en confirmer la présence le plus tôt possible par des épreuves

diagnostiques. Si le diagnostic est confirmé, le patient doit recevoir une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre la reprise de l'activité surrénalienne et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de l'activité surrénalienne. Il est possible d'essayer d'autres opioïdes, car dans certains cas, il a été signalé qu'un opioïde différent a été utilisé sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Selon les données dont on dispose, aucun opioïde particulier n'est plus susceptible qu'un autre d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été démontré que la morphine et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. La morphine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës et est également contre-indiquée chez les patients présentant un iléus paralytique, une appendicite ou une pancréatite. (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Nausées et vomissements et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Constipation).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La morphine peut causer des spasmes du sphincter d'Oddi et faire augmenter la pression intrabiliaire. Les opioïdes peuvent aussi entraîner une diminution des sécrétions biliaires et pancréatiques ou une élévation du taux d'amylase sérique. Il faut éviter d'administrer de la morphine aux patients présentant des troubles des voies biliaires. On doit surveiller les patients atteints d'une maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes, notamment une pancréatite aiguë (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Système nerveux

- Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

On doit administrer la morphine avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques agissant sur le SNC, des gabapentinoïdes, le baclofène et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde ou un coma peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend MS CONTIN, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool]).

Des études observationnelles ont démontré qu'une utilisation concomitante d'un analgésique opioïde et d'une benzodiazépine augmente le risque de mortalité liée au traitement comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque comparable avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool]). Si le médecin décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les doses efficaces les plus faibles et l'administration

concomitante sur une période minimale. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, le médecin doit prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en absence d'opioïde, puis l'augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient qui reçoit déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale d'opioïde prescrite doit être réduite puis augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique. Il faut suivre étroitement les patients pour déceler tout signe et tout symptôme de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut informer les patients et les professionnels de la santé des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque Sandoz Morphine SR est utilisé en concomitance avec une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire ni d'opérer de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante avec la benzodiazépine ou l'autre dépresseur du SNC aient été déterminés. Évaluer les patients pour établir le risque de troubles liés à l'usage de substances, y compris l'abus et le mésusage d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de mort associé à l'usage additionnel de dépresseurs du SNC comme l'alcool et les drogues illicites (voir 9.5 Interactions médicament- aliment).

Le patient ne doit pas consommer d'alcool en même temps qu'il utilise Sandoz Morphine SR en raison du risque accru d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Sédation et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool]).

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

- Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs

Le sulfate de morphine contenu dans Sandoz Morphine SR peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains tableaux cliniques. Par conséquent, Sandoz Morphine SR ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir 2 CONTRE- INDICATIONS).

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

- Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée *syndrome sérotoninergique*, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec la morphine, y compris Sandoz Morphine SR, surtout pendant l'utilisation concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques).

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

- clonus spontané,

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

Si un traitement concomitant par Sandoz Morphine SR et un agent sérotoninergique est cliniquement requis, on recommande une observation étroite du patient, surtout lors de la mise en route du traitement et des augmentations de la dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques). Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

- Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. Les analgésiques opioïdes, y compris la morphine, peuvent entraîner une confusion mentale, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient en cas de traumatisme crânien. La morphine ne doit pas être utilisée chez les patients qui présentent un traumatisme crânien (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induites par les opioïdes consiste en une réponse paradoxale qui se manifeste par une perception de douleur accrue au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie induites par les opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexplicée de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas de soupçon d'hyperalgésie induite par les opioïdes soupçonnée, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Considérations périopératoires

Sandoz Morphine SR n'est pas recommandé pour une utilisation préopératoire ou postopératoire dans les 24 premières heures.

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par Sandoz Morphine SR dans les 24 heures précédant l'intervention et ne doivent pas le recevoir pendant la période suivant immédiatement l'intervention.

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

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par des dispensateurs de soins médicaux ayant une formation et une expérience adéquates (p. ex., un anesthésiste).

Il a été démontré que la morphine et les autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, en particulier après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Il faut surveiller attentivement la baisse de motilité intestinale chez les opérés qui reçoivent des opioïdes, et instaurer un traitement de soutien standard, le cas échéant.

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Une utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, un dysfonctionnement érectile ou l'infertilité (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

- **Risque tératogène**

- **Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**

L'utilisation prolongée d'un opioïde par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Sandoz Morphine SR est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Appareil respiratoire

- **Dépression respiratoire**

On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de Sandoz Morphine SR, le risque est plus élevé à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par Sandoz Morphine SR et à la suite d'augmentations de la dose. La morphine doit être utilisée avec une extrême

prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'une dépression respiratoire déjà existante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement de la dose appropriés de Sandoz Morphine SR sont essentiels. Une surestimation de la dose de Sandoz Morphine SR, lorsque les patients passent d'un opioïde à un autre, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Chez ces patients, l'utilisation d'analgésiques non opioïdes doit si possible être envisagée (voir 7.1 Populations particulières, Groupes vulnérables et 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

Les comprimés Sandoz Morphine SR de 100 mg et 200 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ces teneurs de comprimés peuvent causer une dépression respiratoire mortelle si elles sont administrées à des patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses équivalentes quotidiennes de morphine de 200 mg ou plus. Il faut être prudent quand on prescrit ces teneurs de comprimés.

- Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par Sandoz Morphine SR et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de Sandoz Morphine SR pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de Sandoz Morphine SR est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil pré-existante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doivent être considérés, si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, et 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

- Syndrome thoracique aigu chez les patients atteints de déranocytose

En raison d'une association possible entre le syndrome thoracique aigu et l'utilisation de morphine chez les patients atteints de déranocytose qui reçoivent de la morphine pour traiter une crise vaso-occlusive, il est justifié d'exercer une surveillance étroite des symptômes du syndrome thoracique aigu.

7.1 Populations particulières

- Groupes vulnérables

La morphine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents de surconsommation d'alcool, de convulsions et d'abus de médicaments, et la dose doit être réduite chez les personnes âgées ou affaiblies, les patients dont la fonction hépatique est réduite ou qui sont atteints d'insuffisance rénale grave, d'insuffisance corticosurrénale (p. ex., maladie d'Addison), de troubles des voies biliaires, d'hypotension accompagnée d'hypovolémie, d'hypothyroïdie, d'une hypertrophie prostatique ou d'un rétrécissement urétral.

L'administration d'analgésiques opioïdes, y compris la morphine, peut masquer la présence ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

On doit également utiliser avec précaution les analgésiques opioïdes, y compris la morphine, chez les patients qui vont subir une intervention chirurgicale des voies biliaires, étant donné que l'agent peut causer un spasme du sphincter d'Oddi.

7.1.1 Femmes enceintes

Les études réalisées chez l'animal avec la morphine et autres opioïdes ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes. Chez l'humain, on ignore si la morphine peut être nocive pour le fœtus quand elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut nuire à la capacité de reproduction. Puisque la morphine traverse la barrière placentaire, Sandoz Morphine SR est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes, Risque de tératogénéicité, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes et 8.5 Effets indésirables identifiés observés après la commercialisation).

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, Sandoz Morphine SR est contre-indiqué pendant l'allaitement, le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes chez la mère pourrait entraîner une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital chez le nouveau-né. La naloxone, médicament qui annule les effets des opioïdes, doit être gardée à portée de main si Sandoz Morphine SR est utilisé dans cette population.

7.1.3 Enfants

- Enfants (< 18 ans)

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

Une dose initiale appropriée pour les enfants dont la douleur est mal maîtrisée sous analgésiques non opioïdes ou opioïdes faibles est de 0,5 à 1 mg/kg de Sandoz Morphine SR par voie orale toutes les 12 heures.

7.1.4 Personnes âgées

- Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement par la plus faible dose de la gamme posologique pour l'augmenter lentement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir 4.2 Posologie recommandée et modification

posologique et Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables associées au médicament

Les effets indésirables de Sandoz Morphine SR sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opioïdes incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec des comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements.

- Sédation

La plupart des patients éprouvent un certain degré de sédation au début du traitement. La sédation peut également s'expliquer en partie par le soulagement de la douleur persistante qui permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue prolongée. La somnolence disparaît en général après trois à cinq jours et n'est habituellement pas source d'inquiétude dans la mesure où elle n'est pas trop marquée ni associée à un manque de stabilité ni à de la confusion. Si une sédation excessive persiste, on doit en chercher la raison. Par exemple : administration concomitante de sédatifs, insuffisance hépatique ou rénale, insuffisance respiratoire exacerbée, doses trop élevées pour pouvoir être tolérées par un patient âgé ou un patient plus malade que l'on croyait. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter à nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge. En raison de la clairance plus lente du médicament chez les sujets de plus de 50 ans, la dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié, ou moins, de la dose habituelle des sujets plus jeunes.

- Nausées et vomissements

Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par des analgésiques opioïdes et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par l'analgésique opioïde. Quand on instaure un traitement opioïde pour le soulagement de la douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coélicaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent s'accompagner d'autres symptômes, dont l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

- Constipation

Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Dans certains cas, en particulier chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé par des opioïdes. Des émoullients fécaux, des laxatifs stimulants et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

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

- Troubles généraux et réactions au point d'administration :
 - Fréquents : asthénie, fatigue, malaise, prurit, faiblesse, sédation
 - Peu fréquents : œdème périphérique
 - Fréquence inconnue : tolérance au médicament, syndrome de sevrage des opioïdes, syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes
- Troubles cardiaques :
 - Peu fréquents : palpitations
 - Rares : évanouissements
 - Fréquence inconnue : tachycardie supraventriculaire, bradycardie
- Troubles auriculaires et labyrinthiques :
 - Peu fréquents : vertiges
- Troubles endocriniens : un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique caractérisé par une hyponatrémie secondaire à l'excrétion réduite de l'eau libre peut être important (une surveillance des électrolytes peut être nécessaire).
- Troubles oculaires :
 - Peu fréquents : troubles visuels
 - Fréquence inconnue : myosis
- Troubles gastro-intestinaux :
 - Très fréquents : constipation, nausées
 - Fréquents : douleurs abdominales, anorexie, sécheresse de la bouche, vomissements
 - Peu fréquents : dyspepsie, iléus, altération du goût

- Troubles hépatiques et biliaires :
 - Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques
 - Fréquence inconnue : douleurs biliaires, exacerbation d'une pancréatite, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi
- Troubles du système immunitaire :
 - Peu fréquents : hypersensibilité
 - Fréquence inconnue : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
- Troubles du système nerveux :
 - Fréquents : étourdissements, céphalées, contractions musculaires involontaires, somnolence
 - Peu fréquents : convulsions, hypertonie, paresthésie, syncope, myoclonie
 - Fréquence inconnue : allodynie, hyperalgésie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil
- Troubles psychiatriques :
 - Fréquents : confusion, insomnie
 - Peu fréquents : agitation, euphorie, hallucinations, altération de l'humeur
 - Fréquence inconnue : pharmacodépendance, dysphorie, troubles de la pensée
- Troubles rénaux et urinaires :
 - Peu fréquents : rétention urinaire
 - Fréquence inconnue : spasme de l'urètre
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :
 - Peu fréquents : bronchospasme, œdème pulmonaire, dépression respiratoire
 - Fréquence inconnue : diminution de la toux
- Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :
 - Fréquence inconnue : aménorrhée, baisse de la libido, dysfonction érectile
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :
 - Fréquents : hyperhidrose, éruption cutanée
 - Peu fréquents : urticaire
- Troubles vasculaires :
 - Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hypotension
 - Fréquence inconnue : hypertension

8.3 Effets indésirables indentifiés après la mise en marché

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

- Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme).

- **Déficit androgénique**

L'utilisation chronique d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, entraînant un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est inconnu parce que les différentes sources de stress médicales, physiques et psychologiques et associées au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones sexuelles ont été mal maîtrisées dans les études qui ont été menées jusqu'à maintenant. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent être soumis à des analyses de laboratoire.

- **Syndrome sérotoninergique**

Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés durant l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sérotoninergiques.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont également été rapportés chez des patientes traitées par l'hydromorphone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes, Risque de tératogénéicité, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
 - Réserver la prescription concomitante de Sandoz Morphine SR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
 - Envisager une réduction de la dose des dépresseurs du SNC en cas de prescription concomitante.
 - Surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. Sandoz Morphine SR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

- Interactions avec les dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

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

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

9.4 Interactions médicament-médicament

En général, il est possible de contrer les effets de la morphine avec des agents acidifiants et de les potentialiser avec des agents alcalinisants. L'effet analgésique de la morphine est potentialisé par les amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol.

- Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine
La morphine peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine ainsi que celles d'autres anticoagulants.
- Administration concomitante avec des analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes
Les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d. pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un analgésique opioïde agoniste pur comme la morphine. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la morphine et/ou précipiter les symptômes de sevrage chez ces patients.
- Inhibiteurs de la MAO
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. Sandoz Morphine SR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante de sulfate de morphine et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, trouble potentiellement mortel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de comprimés de Sandoz Morphine SR avec de la nourriture n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption de morphine.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La morphine est un analgésique opioïde qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs opioïdes saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'humain, la morphine produit divers effets, notamment l'analgésie, la constipation liée à une baisse de motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire liée à une baisse de la réponse du centre respiratoire au CO₂, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les changements d'humeur, notamment l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

10.2 Pharmacodynamie

La morphine est rapidement absorbée par le tube digestif, les muqueuses nasales et les poumons, et après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison du métabolisme de premier passage, l'effet d'une dose administrée par voie orale est moindre que celui d'une dose donnée par voie parentérale. Le rapport de puissance du médicament entre la voie parentérale et la voie orale varie de 1:6 à 1:2. En général, on note les différences de puissance les plus marquées entre ces deux modes d'administration dans les études à court terme. En cas d'administration chronique, l'effet de la morphine administrée par voie orale est d'environ le 1/3 de l'effet de la morphine administrée par injection.

L'absorption orale des comprimés à libération prolongée est équivalente à celle des comprimés ou des préparations liquides à libération immédiate et n'est pas altérée de façon marquée par la présence d'aliments. À l'état d'équilibre, les comprimés à libération prolongée permettent d'obtenir les concentrations de pointe de morphine environ 4 à 5 heures après l'administration de la dose et les concentrations thérapeutiques persistent pendant 12 heures.

Dans une étude croisée réalisée à l'état d'équilibre comportant l'administration de comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée toutes les 12 heures ou d'une solution de sulfate de morphine toutes les 4 heures chez des patients cancéreux, on n'a noté aucune différence significative entre les

préparations pour ce qui est de l'ampleur de l'absorption de la morphine. La concentration maximale moyenne après la prise des comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée était environ 15 % plus élevée que la concentration observée à la prise de la solution orale de morphine et a été obtenue en moyenne 3,4 heures après la dose par comparaison avec 1,2 heure avec la solution. On a observé une relation linéaire entre la concentration plasmatique moyenne de morphine et la dose avec une gamme posologique allant de 60 à 600 mg/jour.

La morphine est un agoniste opioïde. Des doses adéquates soulageront les douleurs même les plus intenses. Au point de vue clinique toutefois, des limites posologiques sont imposées par les effets indésirables, essentiellement la dépression respiratoire, les nausées et les vomissements, qui peuvent être associés aux doses élevées.

- Appareil cardiovasculaire

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

- Système nerveux central

Chez l'humain, la morphine exerce ses principaux effets pharmacologiques dans le SNC; analgésie, somnolence, changements d'humeur, torpeur, dépression respiratoire, nausées ou vomissements et myosis.

La morphine produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Elle déprime le réflexe de la toux en exerçant un effet direct sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Les effets antitussifs peuvent se manifester à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour l'analgésie.

La morphine entraîne un myosis, même dans l'obscurité totale. Les pupilles en pointe d'aiguille (micropupilles) sont un signe de surdose narcotique, mais ne sont pas pathognomoniques (par exemple, des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans un contexte de surdose de morphine.

- Système endocrinien

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

- Appareil digestif et autres muscles lisses

La morphine cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du colon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant

la constipation. Une diminution des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères du taux d'amylase sérique sont parmi les autres effets induits par les opioïdes.

- Système hépatobiliaire

Les opioïdes peuvent causer des spasmes du sphincter d'Oddi.

- Système immunitaire

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

- Rapport entre la concentration et l'efficacité

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

- Rapport entre la concentration et les effets indésirables

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

La dose de Sandoz Morphine SR doit être personnalisée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), car la dose analgésique efficace adaptée à un patient sera trop élevée pour être tolérée par un autre patient.

10.3 Pharmacocinétique

Administrée de façon régulière, la morphine orale a une puissance équivalente au 1/3 de la puissance d'une injection intramusculaire. Il a été montré que la relation entre la concentration plasmatique et la dose était linéaire pour les doses allant de 60 à 600 mg/jour dans le cas des comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée.

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

Administrés toutes les 12 heures, les comprimés à libération prolongée procurent une analgésie équivalente à une solution orale de morphine administrée toutes les 4 heures. Dans la plupart des cas, l'administration toutes les 12 heures permet un soulagement de la douleur équivalent à l'administration toutes les 8 heures.

Distribution : Une fois absorbée, la morphine se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 35 %. La morphine libre quitte alors rapidement la circulation et se concentre dans le foie, les reins, les poumons, la rate et, à un degré moindre, les muscles squelettiques. Chez l'adulte, la morphine ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'en petites quantités. La morphine traverse aussi les membranes placentaires et a été retrouvée dans le lait maternel (voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement).

Métabolisme : La morphine conjuguée qui est excrétée dans la bile peut être hydrolysée et réabsorbée par le gros intestin. La conjugaison avec l'acide glucuronique constitue la principale voie métabolique pour la morphine. Les principaux métabolites sont le morphine-3-glucuronide (M3G) et le morphine-6-glucuronide (M6G). Les métabolites secondaires comprennent la normorphine, le morphine-3-6-diglucuronide et le sulfate de morphine-3-éthéré.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans)**

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

- **Personnes âgées (> 65 ans)**

Il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée, et de commencer généralement par la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir 7.1.4 Personnes âgées).

- **Insuffisance hépatique**

Chez les personnes atteintes de cirrhose alcoolique, on a constaté que la pharmacocinétique de la morphine était significativement modifiée. Il y a en effet chez elles une réduction de la clairance et une augmentation correspondante de la demi-vie. Le rapport entre l'ASC plasmatique des métabolites M3G et M6G et celui de la morphine a aussi été réduit chez ces patients, ce qui indique qu'il y a une baisse de l'activité métabolique. Aucune étude adéquate n'a été menée sur la pharmacocinétique de la morphine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de la morphine est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, c'est-à-dire qu'on observe une augmentation de l'ASC et une réduction de la clairance. La concentration des métabolites M3G et M6G est plusieurs fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les sujets en bonne santé. Aucune étude adéquate n'a

été menée sur la pharmacocinétique de la morphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger de l'humidité.

- Mise au Rebut

Sandoz Morphine SR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament. Les comprimés Sandoz Morphine non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires afin de prévenir les expositions accidentelles au produit, notamment chez les enfants et les animaux de compagnie. Sandoz Morphine SR ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sandoz Morphine SR doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Sandoz Morphine SR ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Sulfate de morphine

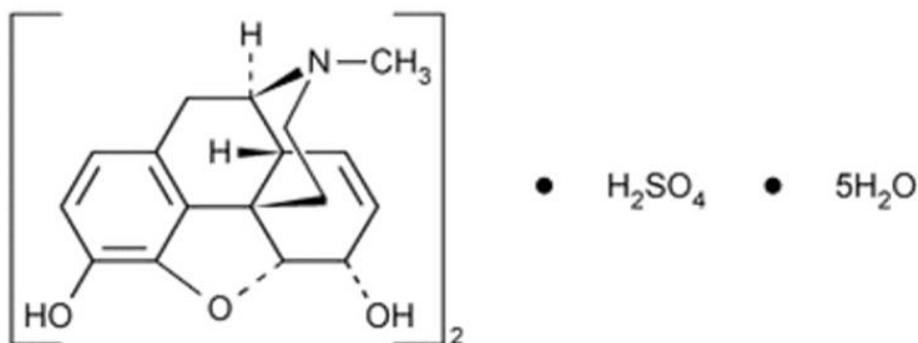
Nom chimique : 7,8,-didéhydro-4,5 α-epoxy-17-méthyl-morphinan-3, 6α-diol sulfate (2:1)
(sel) pentahydrate

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

758,8 g/mol (pentahydrate)

668,8 g/mol (anhydre)

Formule de structure :



Caractéristiques du produit

Propriétés physico-chimiques : La morphine est un alcaloïde phénanthrène extrait de l'opium.

- Description physique :

Le sulfate de morphine est une poudre blanche cristalline ou des cristaux en forme d'aiguille sans odeur.

- Solubilité :

Soluble 1:21 dans l'eau et 1:1 000 dans l'éthanol. Pratiquement insoluble dans l'éther ou le chloroforme.

- Point de fusion :

Environ 250 °C (se décompose sous forme anhydre).

14 ETUDES CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur la base desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Des études randomisées, croisées bidirectionnelles et à dose unique sur la biodisponibilité ont été menées chez des sujets adultes de sexe masculin en santé, à jeun et nourris. La biodisponibilité des comprimés à libération prolongée de morphine SR 15, 30 et 60 mg, en comparaison à des comprimés à libération prolongée de MS Contin^{MD} 15, 30 et 60 mg a été déterminée à la suite de doses uniques de 2 x 15 mg, 1 x 30 mg et 1 x 60 mg. De plus, des études comparatives sur la biodisponibilité chez des sujets adultes de sexe masculin en santé ont été menées pour chaque teneur de sulfate de morphine. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques, ainsi que le ratio des moyennes (avec intervalles de confiance de 90 %), se trouvent dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 15 mg, menée avec une dose unique chez 20 volontaires adultes de sexe masculin en santé et à jeun (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	(marge de confiance de 90 %)
ASC _t (ng.h/mL)	67,59 69,45 (24,4)	66,50 68,06 (22,5)	102	(97-106)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	79,99 82,66 (26,1)	78,52 80,36 (22,1)	102	(97-107)
AUC ₀₋₁₂	52,39 53,76 (24,7)	51,93 53,40 (25,3)	101	(95-107)
C _{MAX} (ng/mL)	9,19 9,75 (45,0)	10,40 10,88 (32,7)	88	(80-98)
T _{MAX} ³ (h)	2,23 (47,5)	2,14 (45,6)	---	---
T _{1/2} ³ (h)	9,37 (24,3)	9,75 (28,9)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 2 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 15 mg, menée avec une dose unique chez 19 volontaires adultes de sexe masculin en santé et nourris (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _t (ng.h/mL)	81,24 82,83 (21,2)	79,23 81,10 (23,5)	103	(99-106)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	96,57 98,68 (22,3)	97,05 100,07 (27,1)	100	(95-105)
AUC ₀₋₁₂	64,36 65,79 (22,0)	63,34 64,43 (20,7)	102	(97-107)
C _{MAX} (ng/mL)	12,93 13,49 (28,4)	12,24 12,54 (25,1)	106	(91-123)
T _{MAX} ³ (h)	2,68 (39,4)	2,47 (43,9)	---	---
T _{1/2} ³ (h)	10,45 (26,8)	11,87 (36,7)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 3 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 15 mg, menée dans des conditions d'équilibre chez 18 volontaires adultes de sexe masculin en santé (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _λ (ng.h/mL)	53,00 54,08 (23,49)	54,11 55,29 (27,19)	97,9	(93,3-102,8)
C _{MAX} (ng/mL)	7,54 7,80 (27,39)	8,41 8,66 (29,53)	89,7	(80,7-99,7)
C _{MIN} (ng/mL)	1,94 1,98 (24,93)	1,89 1,97 (33,05)	102,4	(92,9-112,9)
T _{MAX} ³ (h)	2,50 (54,38)	2,50 (36,38)	---	---
Fluctuation ³ (%)	128,39 (20,24)	146,43 (20,29)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 4 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 30 mg, menée avec une dose unique chez 18 volontaires adultes de sexe masculin en santé et à jeun (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	72,50 74,37 (22,8)	72,92 74,74 (22,4)	100	(96-104)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	88,05 90,24 (22,0)	86,73 88,75 (22,1)	102	(97-109)
AUC ₀₋₁₂	54,31 55,90 (24,5)	57,27 59,18 (25,3)	95	(90-100)
C _{MAX} (ng/mL)	9,49 9,83 (29,1)	10,71 11,00 (24,0)	89	(83-95)
T _{MAX} ³ (h)	2,16 (35,6)	2,21 (50,6)	---	---
T _{1/2} ³ (h)	10,18 (26,5)	9,71 (48,3)	---	---

- 1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.
- 2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.
- 3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 5 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 30 mg, menée chez 20 volontaires adultes de sexe masculin en santé et nourris (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	80,44 83,37 (28,2)	81,58 83,91 (24,1)	99	(93-105)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	92,13 95,05 (26,0)	96,27 98,89 (23,7)	96	(90-102)
AUC ₀₋₁₂	63,37 66,00 (30,7)	63,89 65,80 (24,5)	99	(93-106)
C _{MAX} (ng/mL)	11,85 13,80 (72,3)	11,87 12,54 (35,6)	100	(84-119)
T _{MAX} ³ (h)	2,97 (35,0)	3,10 (45,2)	---	---
T _½ ³ (h)	8,27 (24,8)	9,72 (22,9)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 6 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 30 mg, menée dans des conditions d'équilibre chez 15 volontaires adultes de sexe masculin en santé (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _λ (ng.h/mL)	114,94 116,90 (19,83)	114,29 117,50 (23,06)	100,6	(94,4-107,2)
C _{MAX} (ng/mL)	15,90 16,42 (27,24)	17,24 17,81 (26,71)	92,2	(85,8-99,1)
C _{MIN} (ng/mL)	4,41 4,45 (16,42)	4,01 4,19 (29,34)	110,1	(96,4-125,6)
T _{MAX} ³ (h)	3,00 (38,94)	3,00 (50,57)	---	---
Fluctuation ³ (%)	122,14 (30,78)	139,96 (28,58)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

**Tableau 7 :Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 60 mg, menée chez 16 volontaires adultes de sexe masculin en santé et à jeun (de données mesurées)
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)**

Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	142,00 146,30 (24,3)	152,07 154,34 (17,5)	92	(88-97)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	172,78 179,04 (26,6)	184,35 188,99 (22,7)	93	(89-100)
AUC ₀₋₁₂	111,08 115,67 (28,4)	115,99 118,27 (20,5)	95	(88-102)
C _{MAX} (ng/mL)	21,66 23,01 (33,6)	20,60 21,45 (32,0)	104	(96-112)
T _{MAX} ³ (h)	2,27 (44,6)	2,13 (50,1)	---	---
T _{1/2} ³ (h)	10,92 (46,1)	10,27 (43,7)	---	---

- 1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.
- 2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.
- 3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 8 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin^{MD}, au moyen de comprimés de sulfate de morphine 60 mg, menée chez 20 volontaires adultes de sexe masculin en santé et nourris (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ Morphine SR	Référence² MS Contin^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	143,45 146,58 (22,0)	150,07 152,38 (18,2)	96	(90-102)
ASC _{inf} (ng.h/mL)	166,19 169,66 (21,0)	176,20 178,51 (16,4)	94	(88-101)
ASC ₀₋₁₂	115,52 118,58 (24,8)	120,86 123,41 (21,3)	96	(89-103)
C _{MAX} (ng/mL)	21,91 23,91 (52,0)	22,20 23,89 (43,3)	99	(82-119)
T _{MAX} ³ (h)	3,25 (38,4)	3,33 (38,1)	---	---
T _{1/2} ³ (h)	9,53 (29,7)	10,09 (32,4)	---	---

- 1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.
- 2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.
- 3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Tableau 9 :

Tableau récapitulatif de l'étude sur la biodisponibilité comparée de la morphine SR et du MS Contin ^{MD} , au moyen de comprimés de sulfate de morphine 60 mg, menée dans des conditions d'équilibre chez 24 volontaires adultes de sexe masculin en santé (de données mesurées) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹ Morphine SR	Référence ² MS Contin ^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _λ (ng.h/mL)	254,22 261,03 (23,2)	270,06 274,74 (20,0)	94	(91-98)
C _{MAX} (ng/mL)	33,83 34,90 (25,8)	35,63 36,25 (20,3)	95	(90-101)
C _{MIN} (ng/mL)	10,22 10,76 (31,9)	10,57 11,08 (31,6)	97	(91-103)
T _{MAX} ³ (h)	2,26 (44,3)	2,12 (72,6)	---	---
Fluctuation ³ (%)	111,33 (21,3)	111,4 (24,8)	---	---

1 Les comprimés de Morphine SR ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

2 MS Contin^{MD} est fabriqué par Purdue Frederick et a été acheté au Canada.

3 Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques seulement.

Conclusion : Dans chaque étude de dose unique, les intervalles de confiance de 90 % pour les paramètres transformés par Ln d'ASC_t, d'ASC_{inf}, d'ASC₀₋₁₂ et de la C_{max} pour la morphine se situaient dans l'intervalle acceptable de 80 à 125 % de la DPT avant et après les corrections apportées aux données mesurées. De même, dans les études menées sur l'état à l'équilibre, l'intervalle de confiance géométrique de 90 % pour l'ASC_λ et le ratio des moyennes de la C_{max} et de la C_{min} se situaient dans l'intervalle acceptable de 80 à 125 % de la DPT avant et après les corrections apportées aux données mesurées. Selon ces résultats, les comprimés de Morphine SR et le MS Contin^{MD} (sulfate de morphine) 15, 30 et 60 mg sont considérés comme bioéquivalents dans des conditions de jeûne, nourries et d'équilibre.

Une étude comparative de bioéquivalence à dose unique, à l'aveugle, croisée randomisée avec inversion de traitement a été réalisée auprès de 24 volontaires adultes sains (20 de sexe masculin et 4 de sexe féminin), à jeun. La biodisponibilité des comprimés à libération prolongée de Sandoz Morphine SR 200 mg, en comparaison à des comprimés à libération prolongée de MS Contin^{MD} 200 mg a été déterminée à la suite de doses uniques de 1 x 200 mg. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques, ainsi que le ratio des moyennes (avec intervalles de confiance de 90 %), se trouvent dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 10: TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVE PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Sulfate de morphine (1 x comprimé à 200 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyennes Géométriques Moyennes Arithmétiques (% CV)				
Paramètre	Test ¹ Morphine SR	Référence ² MS Contin ^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _{0-T} (ng-hr/mL)	892,059 909,953 (20,9%)	935,157 955,486 (21,5%)	95,4	91,2 - 99,8
ASC _{0-l} (ng-hr/mL)	900,071 915,101 (19,2%)	957,114 977,805 (21,5%)	94,0	89,7 - 98,6
C _{max} (ng/mL)	82,950 89,065 (40,3%)	72,793 77,084 (37,0%)	114,0	101,6 - 127,8
T _{max} [§] (h)	5,00 (1,33-6,00)	5,00 (0,67-6,00)		
T _½ [€] (h)	11,80 (37,4)	12,65 (37,6)		

* Les comprimés de Morphine SR 200 mg ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc

† MS Contin^{MD} (sulfate de morphine) 200 mg est fabriqué par Purdue Pharma, Canada

§ Représenté soit sous forme de médiane (étendue) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Une étude comparative de bioéquivalence à dose unique, à l'aveugle, croisée randomisée avec inversion de traitement a été réalisée dans des conditions nourries auprès de 28 volontaires adultes sains (20 de sexe masculin et 8 de sexe féminin). La biodisponibilité des comprimés à libération prolongée de Sandoz Morphine SR 200 mg, en comparaison à des comprimés à libération prolongée de MS Contin^{MD} 200 mg a été déterminée à la suite de doses uniques de 1 x 200 mg. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques, ainsi que le ratio des moyennes (avec intervalles de confiance de 90 %), se trouvent dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 11: TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVE PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITE

Sulfate de morphine (1 x comprimé à 200 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyennes Géométriques Moyennes Arithmétiques (% CV)				
Paramètre	Test ¹ Morphine SR	Référence ² MS Contin ^{MD}	Ratio en % de moyennes géométriques	marge de confiance de 90 %
ASC _{0-T} (ng-hr/mL)	991,809 1004,501 (30,3%)	1051,749 1075,287 (30,5%)	94,3	88,6 - 100,4
ASC _{0-I} (ng-hr/mL)	1015,332 1028,802 (30,4%)	1072,590 1096,559 (30,1%)	94,7	88,8 - 100,9
C _{max} (ng/mL)	109,244 112,061 (34,3%)	122,794 138,172 (43,2%)	89,0	74,6 - 106,1
T _{max} [§] (h)	5,00 (1,50-8,00)	3,67 (1,50-8,00)		
T _½ [€] (h)	12,11 (34,0)	11,15 (26,8)		

* Les comprimés de Morphine SR 200 mg ont été fabriqués pour Sandoz Canada Inc

† MS Contin^{MD} (sulfate de morphine) 200 mg est fabriqué par Purdue Pharma, Canada

§ Représenté soit sous forme de médiane (étendue) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

- Chez l'animal

Tableau 12 – Valeurs de la dose létal de morphine chez l'animal

Toxicité aiguë	DL ₅₀ par voie orale
Souris	650 mg/kg
Rats	460 mg/kg
Cobayes	1000 mg/kg

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

- Chez l'humain

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

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

MS CONTIN (Comprimés de 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg), Numéro de contrôle 259272.
Monographie de produit, Purdue Pharma (2023 08 14).

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

N Sandoz Morphine SR

Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Morphine SR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Morphine SR**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez Sandoz Morphine SR comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes. Cela peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous devez avaler les comprimés Sandoz Morphine SR entiers. Vous ne devez pas briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé, car cela peut être dangereux et entraîner un trouble grave ou la mort. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez Sandoz Morphine SR, particulièrement s'il n'est pas pris comme vous l'a prescrit votre médecin. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.
- Ne donnez jamais Sandoz Morphine SR à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de Sandoz Morphine SR, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est encore plus susceptible de se produire chez les enfants.
- Si vous avez pris Sandoz Morphine SR durant votre grossesse, que ce soit durant une courte ou une longue période, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - il ne respire pas normalement (par ex., respiration faible, difficile ou rapide);
 - il est particulièrement difficile à calmer;
 - il présente des tremblements (agitation);
 - il a des selles abondantes, éternue beaucoup, bâille beaucoup, vomit beaucoup, ou il a de la fièvre; obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.
- La prise de Sandoz Morphine SR en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence importante, une perte de vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.

Pourquoi Sandoz Morphine SR est-il utilisé?

Sandoz Morphine SR est utilisé chez les adultes et les enfants (de moins de 18 ans) pour la prise en charge de la douleur à long terme, lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien 24 heures sur 24 d'un médicament antidouleur; et
- le professionnel de la santé juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

Il ne doit PAS être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre, c'est-à-dire « au besoin ».

Comment Sandoz Morphine SR agit-il?

Sandoz Morphine SR est un antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés *opioïdes*. Il soulage la douleur en agissant sur les cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Morphine SR?

Ingrédient médicamenteux : sulfate de morphine

Ingrédients non médicamenteux : hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, acide stéarique, talc et dioxyde de titane.

Le revêtement des comprimés contient les ingrédients additionnels suivants :

- 15 mg : FD&C bleu n° 1 brillant blue FCF laque d'aluminium, FD&C jaune n° 5 tartrazine laque d'aluminium
- 30 mg : D&C rouge no 7 lithol rubin B laque de calcium, FD&C bleu no 1 brillant blue FCF laque d'aluminium
- 60 mg : FD&C jaune no 6 sunset yellow FCF laque d'aluminium
- 100 mg : FD&C Blue #2/ Indigo Carmine AL 3%-5%, Oxyde ferrosoferrique/oxyde de fer noir, Oxyde de fer jaune
- 200 mg : Érythrosine laque d'aluminium, FD&C Bleu #2/ Indigo Carmine laque d'aluminium, FD&C Jaune #6/ Sunset Jaune FCF laque d'aluminium

Sandoz Morphine SR est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez pas Sandoz Morphine SR si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à la morphine ou à tout autre ingrédient de Sandoz Morphine SR;
- vous ressentez une douleur légère ou de courte durée qui peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle de tout autre médicament antidouleur, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires; vous souffrez d'un trouble cardiaque quelconque;
- vous présentez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des

intestins;

- vous avez une maladie qui touche le fonctionnement de l'intestin (iléus)
- vous avez une douleur intense à l'abdomen (par exemple, en raison d'une appendicite ou d'une pancréatite);
- vous présentez une augmentation de la pression dans votre crâne, ou vous souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une tumeur au cerveau;
- vous présentez une grave dépression du système nerveux central (ralentissement du système nerveux);
- vous êtes atteint d'épilepsie ou avez des antécédents d'épilepsie;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (tel que du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous êtes en travail ou en train d'accoucher;
- vous allaitez;
- vous devez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie au cours des 24 dernières heures.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Morphine SR, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- si vous êtes atteint de drépanocytose;
- si on vous a dit que vous présentez un risque de problème cardiaque ou de crises convulsives;
- si vous avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil);
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- si vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale;
- si vous avez des problèmes gastro-intestinaux;
- si vous avez déjà eu des problèmes de pancréas ou de vésicule biliaire;
- si vous prévoyez allaiter;
- si vous avez de la difficulté à uriner;
- si vous avez plus de 50 ans;
- si vous avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile;
- si vous avez des problèmes de circulation (p. ex., votre corps ne reçoit pas assez d'oxygène et de nutriments pour fonctionner normalement à cause d'un manque d'irrigation sanguine);
- si vous prévoyez boire de l'alcool; la consommation d'alcool pendant que vous prenez Sandoz Morphine SR peut causer des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez Sandoz Morphine SR;

- si vous prenez des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des psychotropes. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.

Autres mises en garde à connaître :

La prise de Sandoz Morphine SR peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Trouble des glandes surrénales** : Il est possible qu'un trouble des glandes surrénales, appelé *insuffisance surrénalienne*, survienne. Dans un tel cas, les glandes surrénales ne produisent pas certaines hormones en quantités suffisantes. Vous pourriez présenter des symptômes tels que :

- nausées, vomissements;
- sensation de fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir un trouble des glandes surrénales si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par Sandoz Morphine SR.

- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*)** : Sandoz Morphine SR peut entraîner une toxicité sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition d'une toxicité sérotoninergique est possible si vous prenez Sandoz Morphine SR en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Les symptômes d'une toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements musculaires, secousses musculaires, contractions ou raideurs musculaires, hyperréflexivité (accentuation exagérée des réflexes), perte de coordination;
- fréquence cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements de l'humeur, inconscience et coma.

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

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesure à prendre** » pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

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

et administre MS CONTIN. L'utilisation à long terme de ces médicaments n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas Sandoz Morphine SR si vous êtes enceinte, si vous allaitez, pendant le travail ou pendant l'accouchement. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel ou pendant qu'il se trouve dans l'utérus. Sandoz Morphine SR peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre bébé nourri au sein.

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

Conduite de véhicules et opération de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de Sandoz Morphine SR sur vous. Sandoz Morphine SR peut avoir l'un ou l'autre des effets suivants :

- somnolence;
- étourdissements;
- sensation de tête légère.

Ces effets surviennent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation d'opioïdes sur une longue période peut faire baisser le taux des hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile et l'infertilité.

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

Informez votre professionnel de la santé si vous observez un tel changement de votre douleur pendant votre traitement par Sandoz Morphine SR.

Dépistages et examens : Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé à la recherche de :

- signes de mésusage et d'abus;
- signes d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil);
- signes de dépression respiratoire et de sédation (p. ex., respiration lente, superficielle ou faible).

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

Interactions médicamenteuses graves
--

Les produits suivants peuvent causer des interactions médicamenteuses graves avec Sandoz Morphine SR :

- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) qui ralentissent le système nerveux, notamment :
 - d'autres opioïdes et opioïdes agonistes/antagonistes mixtes qui soulagent la douleur (p. ex., la méthadone, la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine);
 - les hypnotiques qui aident à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine; les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la paroxétine; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme le millepertuis);
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs;
 - les myorelaxants utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
 - les anesthésiques généraux utilisés pendant une intervention chirurgicale;
 - les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., la chlorpromazine, la pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone et la rispéridone);
 - les antihistaminiques utilisés pour soulager les symptômes d'allergies;
 - les antiémétiques utilisés pour la prévention des nausées et des vomissements (p. ex., le dompéridone, le granisétron, le dolasétron et l'ondansétron);
 - les sédatifs pouvant accentuer la somnolence;
 - la prégabaline, utilisée pour soulager la névralgie (douleur à un nerf);
 - la gabapentine, utilisée pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le cadre d'un traitement de l'épilepsie;
 - les bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle;
 - l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez Sandoz Morphine SR, car cela peut entraîner une somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas Sandoz Morphine SR si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 jours précédant la prise de votre traitement par Sandoz Morphine SR.

Les produits qui suivent pourraient aussi être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Morphine SR :

- anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins (p. ex., la warfarine et d'autres coumarines);
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (comme les triptans).

En cas de doute sur les médicaments que vous prenez, consultez votre professionnel de la santé.

Comment prendre Sandoz Morphine SR :

- Sandoz Morphine SR doit être pris par voie orale, par la bouche. Vous **NE** devez **PAS** prendre les comprimés Sandoz Morphine SR par une autre voie que par la bouche, car cela peut être très néfaste, voire mortel.
- Prenez Sandoz Morphine SR toutes les 12 heures comme il vous a été prescrit, avec un verre d'eau. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- **Avalez le comprimé en entier. Vous ne devez pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés Sandoz Morphine SR. Cela peut être dangereux, voire mortel, ou encore vous faire beaucoup de tort. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.**
- Les comprimés Sandoz Morphine SR de 100 mg et 200 mg ne vous seront prescrits que si vous « tolérez » les opioïdes. Votre professionnel de la santé vous indiquera lorsque vous deviendrez tolérant aux opioïdes, à une certaine dose de Sandoz Morphine SR.
- Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez toujours besoin de Sandoz Morphine SR. Assurez-vous d'utiliser Sandoz Morphine SR seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Dose habituelle :

La dose prescrite est personnalisée, c'est-à-dire qu'elle a été calculée juste pour vous. Prenez-la en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé. La prise de doses plus élevées peut entraîner plus d'effets indésirables et un risque accru de surdose.

Interruption de la prise du médicament

Si vous prenez Sandoz Morphine SR depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter soudainement de le prendre. Votre professionnel de la santé vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser graduellement la prise de Sandoz Morphine SR. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes inconfortables, comme :

- des courbatures;
- de la diarrhée;
- de la chair de poule;
- une perte d'appétit;
- des nausées;
- une sensation de nervosité ou d'agitation;
- un écoulement nasal;
- des éternuements;
- des tremblements ou des frissons;
- des crampes d'estomac;
- une fréquence cardiaque rapide (tachycardie);
- des troubles du sommeil;
- une augmentation inhabituelle de la transpiration;
- des palpitations cardiaques;
- une fièvre inexplicable;

- une faiblesse;
- des bâillements.

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps perd l'habitude de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de Sandoz Morphine SR.

Renouvellement des ordonnances de Sandoz Morphine SR :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre professionnel de la santé chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés Sandoz Morphine SR. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

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

Surdosage :

Les signes de surdose avec Sandoz Morphine SR pourraient comprendre :

- une respiration inhabituellement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une somnolence extrême.
- une contraction ou une dilatation des pupilles;
- des muscles mous / un faible tonus musculaire;
- une peau froide et moite;
- un rythme cardiaque lent;
- une tension artérielle basse;
- une faiblesse, des crampes ou des douleurs musculaires;
- une leucoencéphalopathie toxique (maladie qui touche la substance blanche du cerveau);
- une apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil);
- un arrêt cardiaque (arrêt soudain des battements du cœur)

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Sandoz Morphine SR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez de prendre :

- **une dose**, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

- **plusieurs doses de suite**, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Morphine SR?

En prenant Sandoz Morphine SR, vous pourriez présenter des effets secondaires autres que ceux qui figurant dans cette liste. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé. Voici certains des effets secondaires :

- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissements;
- nausées, vomissements ou perte d'appétit
- sécheresse de la bouche;
- maux de tête;
- problèmes de vision;
- faiblesse, manque de coordination des mouvements musculaires
- démangeaisons;
- transpiration;
- constipation. Discutez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez un traitement par Sandoz Morphine SR;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas			√
Crises convulsives : tremblements incontrôlables accompagnés ou non de pertes de conscience			√
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 : eruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,			√
Occlusion intestinale (fécalome) :			√

douleur abdominale, constipation grave, nausées			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		√	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	√		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles de la glande surrénale : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou tension artérielle basse			√
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, dites-le à 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 santé à Santé Canada :

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

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

Entreposage :

- Gardez Sandoz Morphine SR dans un endroit frais et sec, entre 15 et 30 °C. Protégez-le de la lumière. Protégez-le de l'humidité.
- Veuillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de Sandoz Morphine SR dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- Gardez Sandoz Morphine SR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de Sandoz Morphine SR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.
- Ne jetez jamais Sandoz Morphine SR dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière sécuritaire, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Morphine SR :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir les renseignements d'ordonnance complets rédigés à l'intention des professionnels de la santé, incluant les renseignements sur les médicaments destinés aux consommateurs, sur le site Internet de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); sur le site du fabricant www.sandoz.ca, ou encore, en composant le 1-800-361-3062.

Ce dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc..

Dernière révision : 22 mars 2024