

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**NTEVA-MORPHINE SR**

Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée

Comprimés de 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg destinés à la voie orale

Norme Teva

Analgésique opiacé

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 2 juin 2011

Date de révision :  
Le 26 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280176

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Accoutumance, abus et mésusage</a>	06/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Hyperalgésie induite par les opioïdes</a>	06/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire, Syndrome thoracique aigu chez les patients souffrant d'anémie drépanocytaire</a>	06/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique</a>	06/2024

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	8
4.4 Administration .....	12
4.5 Dose oubliée .....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>15</b>
7.1 Cas particuliers .....	26
7.1.1 Grossesse .....	26
7.1.2 Allaitement .....	27
7.1.3 Enfants .....	27
7.1.4 Personnes âgées .....	27
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>28</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	28
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	29
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	31
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>32</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	32
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	32
9.3 Interactions médicament-comportement .....	33
9.4 Interactions médicament-médicament .....	33
9.5 Interactions médicament-aliments .....	33

9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
10.1	Mode d'action .....	34
10.2	Pharmacodynamie .....	34
10.3	Pharmacocinétique .....	36
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>40</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>40</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>42</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	42
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>46</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>46</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>47</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>48</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

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

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

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

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'emploi chez les enfants. La posologie requise varie considérablement d'un patient à l'autre, selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur et les antécédents médicaux et analgésiques du patient (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les données issues des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées, l'innocuité et l'efficacité du médicament varient en fonction de l'âge. Compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence et amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique ([10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-MORPHINE SR est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour prendre connaissance de liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Occlusion gastro-intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténose) ou toute affection qui perturbe le transit intestinal (p. ex. tout type d'iléus).
- Abdomen aigu soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Douleur légère, intermittente ou de courte durée pouvant être soulagée par

d'autres analgésiques.

- Douleur aiguë, y compris dans le contexte d'une chirurgie ambulatoire.
- Asthme bronchique aigu ou grave, trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou état de mal asthmatique.
- Dépression respiratoire aiguë avec hypoxie et/ou hypercapnie et cœur pulmonaire.
- Alcoolisme aigu, delirium tremens et troubles convulsifs.
- Dépression grave du SNC, augmentation de la pression intracrânienne ou céphalo-rachidienne, tumeur cérébrale et/ou traumatisme crânien.
- Arythmies cardiaques.
- Prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours précédant le traitement par TEVA-MORPHINE SR).
- Pendant l'allaitement, la grossesse, le travail et l'accouchement (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Restrictions d'emploi

En raison des risques d'accoutumance, d'abus et de mésusage que comporte, même aux doses recommandées, l'usage des opioïdes, et compte tenu des risques plus importants de surdosage et de décès avec les préparations opioïdes à libération prolongée, TEVA-MORPHINE SR ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

- Accoutumance, abus et mésusage

TEVA-MORPHINE SR peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mésusage, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire. De plus, l'apparition de tels comportements ou état doit être surveillée régulièrement chez tous les patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Accoutumance, abus et mésusage](#)). TEVA-MORPHINE SR doit être conservé dans un endroit sûr, à l'abri du vol ou du mésusage.

- Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSAGE

L'utilisation de TEVA-MORPHINE SR peut entraîner une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou même mortelle. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. La survenue d'une telle dépression doit donc être surveillée de près, en particulier lorsque le traitement vient d'être amorcé ou que la dose de TEVA-MORPHINE SR vient d'être augmentée ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,](#)

[Fonction respiratoire, Dépression respiratoire](#)).

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

- Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle de TEVA-MORPHINE SR, même s'il ne s'agit que d'une seule dose, peut donner lieu à un surdosage mortel, en particulier chez les enfants (pour connaître les directives d'élimination appropriée de ce médicament, voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

- Syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés

L'utilisation prolongée de TEVA-MORPHINE SR durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal potentiellement mortel chez le nourrisson (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opiacés](#)).

- Interaction avec l'alcool

Comme elle est susceptible d'entraîner de dangereux effets additifs causant des blessures graves ou le décès, l'ingestion concomitante d'alcool et de TEVA-MORPHINE SR doit être évitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

sédation doivent être surveillés de près.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Les opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non, quelle que soit la dose administrée. En outre, le risque augmente avec l'accroissement de la dose. Dans le cadre d'un emploi non palliatif pour le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses, on recommande que la dose de TEVA-MORPHINE SR ne dépasse pas 90 mg. Étant donné que la probabilité d'effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, du niveau de douleur du patient ainsi que de son degré de tolérance personnelle à la douleur, la prescription de TEVA-MORPHINE SR doit être précédée d'une évaluation du risque chez chaque patient particulier. De plus, on doit évaluer le niveau de douleur du patient régulièrement, afin de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre l'administration de TEVA-MORPHINE SR et, le cas échéant, de déterminer la dose la plus appropriée (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).
- TEVA-MORPHINE SR ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opiacés) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur.
- Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être divisé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé entier (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Accoutumance, abus et mésusage](#)).
- L'administration et la posologie de la morphine doivent être individualisées en tenant compte des propriétés du médicament. De plus, il faut tenir compte de la nature et de l'intensité de la douleur, ainsi que de l'état général du patient. Il faut accorder une importance particulière aux médicaments administrés précédemment ou de façon concomitante.
- Comme c'est le cas pour tout autre analgésique opiacé, l'utilisation de la morphine pour soulager la douleur persistante doit être précédée d'une évaluation approfondie de l'état du patient ainsi que du diagnostic de la douleur spécifique et de ses causes. L'utilisation d'opiacés pour soulager les douleurs chroniques comme la douleur cancéreuse, si importante soit-elle, ne doit représenter qu'une partie de la démarche visant à traiter la

douleur, qui doit comprendre également d'autres modes de traitement ou d'autres médicaments, des mesures non médicamenteuses et un soutien psychosocial.

- TEVA-MORPHINE SR doit être utilisé avec prudence au cours des 24 heures qui précèdent et qui suivent une intervention chirurgicale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).
- Les comprimés TEVA-MORPHINE SR ne sont pas indiqués pour l'administration par voie rectale.

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- Enfants (< 18 ans)

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

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

- Adultes ( $\geq$  18 ans)

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

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

- Patients de plus de 50 ans

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

- Patients âgés (> 65 ans)

De façon générale, on doit faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer aux patients âgés et, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque, de maladies concomitantes et de polythérapies au sein de cette population, la dose initiale, que l'on augmentera graduellement, doit se situer dans la limite inférieure de la gamme posologique.

Des cas de dépression respiratoire ont été observés chez des patients âgés ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'ils n'étaient pas tolérants à ces médicaments ou qui ont reçu des opioïdes en concomitance avec d'autres agents susceptibles de déprimer la fonction respiratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire, Dépression respiratoire](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Personnes âgées](#)).

- Patients qui ne sont pas sous opioïdes au moment de l'instauration du traitement par TEVA-MORPHINE SR

La posologie initiale de TEVA-MORPHINE SR chez les adultes qui ne sont pas sous analgésiques opiacés est habituellement de 30 mg par voie orale, toutes les 12 heures.

- Patients sous opioïdes

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

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

- Patients atteints d'insuffisance hépatique

Compte tenu du risque de toxicité, on recommande de réduire la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

- Patients atteints d'insuffisance rénale

Compte tenu du risque de toxicité, on recommande de réduire la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Insuffisance rénale](#)).

- Rotation des opioïdes

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations pharmacocinétiques régies par des facteurs génétiques et autres. Pour réduire le risque de surdosage au minimum, **envisager une réduction de 25 % à 50 %** de la dose équianalgésique lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre. Augmenter ensuite la dose au besoin, afin d'atteindre la dose d'entretien appropriée.

**Tableau 1 — Facteurs de conversion des opioïdes<sup>a</sup>**

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

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

a D'après Busse J. Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster, Hamilton (ON), 2017.

- Patients fragilisés

La morphine doit être administrée avec prudence et à dose réduite chez les patients fragilisés et chez ceux qui souffrent d'insuffisance respiratoire ou qui présentent une diminution importante des fonctions hépatique et/ou rénale (voir [7.1 Cas particuliers](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

- Patients sous médicaments non opiacés

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

- Ajustement posologique

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

**la douleur de manière satisfaisante en maintenant les effets secondaires à un niveau acceptable.**

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

Étant donné que TEVA-MORPHINE SR est libéré de manière prolongée, les modifications posologiques doivent généralement être espacées de 48 heures. Si une augmentation de la dose est nécessaire, elle doit être proportionnellement plus importante aux doses faibles (pourcentage d'augmentation par rapport à la dose précédente) qu'aux doses plus élevées. On recommande généralement d'augmenter (aux 12 heures) la dose de comprimés TEVA-MORPHINE SR en respectant les paliers suivants : 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 et 200 mg. Si la dose dépasse 200 mg (400 mg/jour), il faut l'augmenter par paliers de 30 à 60 mg/dose.

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

- Ajustement ou diminution de la dose

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

Une fois la douleur modérée ou intense soulagée, il faut tenter périodiquement de réduire la posologie de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut parfois permettre l'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet du traitement. Les patients qui suivent un traitement de longue durée doivent être sevrés graduellement du médicament si celui-ci n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui reçoivent un traitement approprié par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, les symptômes de sevrage sont généralement légers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). La diminution progressive de la posologie doit être personnalisée et effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé du fait que la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement entraîneront une diminution de sa tolérance au médicament, et que par conséquent, si le

traitement doit être repris plus tard, il faudra l'amorcer à la plus faible dose possible et augmenter cette dernière graduellement, afin d'éviter tout risque de surdosage.

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

- Traitement des patients ayant besoin d'un médicament de secours

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

#### **4.4 Administration**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

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

### **5 SURDOSAGE**

- Symptômes

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

- Traitement

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

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. De l'oxygène, des solutés intraveineux, des vasopresseurs et d'autres mesures de soutien doivent être utilisés au besoin. Chez une personne qui présente une dépendance physique aux opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ces sujets. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, il faut faire preuve d'une grande prudence en commençant par 10 à 20 % de la dose initiale habituellement recommandée, puis en augmentant graduellement la dose.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

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

- Formes pharmaceutiques

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

30 mg : Comprimés à libération prolongée violets, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 30 sur l'autre.

60 mg : Comprimés à libération prolongée orange, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 60 sur l'autre.

100 mg : Comprimés à libération prolongée gris, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription gravée N sur un côté et 100 sur l'autre.

200 mg : Comprimés à libération prolongée sécables rouges, en forme de caplets, pelliculés et biconvexes portant l'inscription N | N sur un côté et 200 sur l'autre.

- Conditionnement

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg sont offerts en flacons de 50 comprimés.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg sont offerts en flacons de 50 ou de 100 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 pour le professionnel de la santé.

### Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner TEVA-MORPHINE SR à une autre personne que celle à qui ce médicament a été prescrit, car une utilisation inappropriée peut avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort. TEVA-MORPHINE SR doit être rangé en lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg, 30 mg, 60 mg ou 100 mg doivent être pris entiers et ne doivent être ni coupés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés. Le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre peut en effet entraîner une trop grande libération de morphine à la fois et l'absorption rapide d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seuls le comprimé de 200 mg est sécable et peut être divisé en deux. Le demi-comprimé ainsi obtenu doit lui aussi être avalé tel quel.

Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 100 mg et de 200 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui présentent une tolérance aux opioïdes (voir également [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En effet, l'administration de comprimés de cette teneur à des patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses quotidiennes d'équivalent morphine de 200 mg ou plus peut causer une dépression respiratoire mortelle. Les comprimés de cette teneur doivent être prescrits avec prudence.

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

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

- **Accoutumance, abus et mésusage**

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

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

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie des opioïdes, tel TEVA-MORPHINE SR, chez des patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites ou qui souffrent d'autres troubles de santé mentale (comme entre autres la dépression et l'anxiété), mais les craintes suscitées par le risque d'abus, d'accoutumance ou d'emploi inapproprié de ces médicaments ne doivent pas nuire au traitement approprié de la douleur.

TEVA-MORPHINE SR doit être pris par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers, c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas être mâchés, ni écrasés. L'abus de ces comprimés oraux peut entraîner de graves effets indésirables, y compris le décès. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, le talc en particulier, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques, qui peuvent aussi entraîner la mort.

- **Renseignements à transmettre au patient**

Un feuillet de renseignements doit être fourni au patient au moment où il reçoit TEVA-MORPHINE SR. Le médecin qui prescrit TEVA-MORPHINE SR doit quant à lui donner au patient les directives suivantes.

1. L'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, potentiellement mortelles.
2. TEVA-MORPHINE SR contient de la morphine, un analgésique opioïde.
3. TEVA-MORPHINE SR doit être pris selon les directives du médecin. Il ne faut pas modifier la dose sans avoir auparavant consulté un médecin. Les comprimés TEVA-MORPHINE SR doivent être avalés entiers (il ne faut pas les couper, les briser, les

mâcher, les dissoudre ou les écraser), en raison du risque de surdosage mortel 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. Les patients doivent signaler les épisodes de douleur et les effets indésirables qui surviennent pendant le traitement. Il est essentiel d'individualiser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
5. Les patients ne doivent pas combiner TEVA-MORPHINE SR avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (sommifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
6. Les patients qui prennent d'autres médicaments ou qui en prendront d'autres en association avec TEVA-MORPHINE SR doivent en aviser leur médecin ou leur pharmacien.
7. Lorsqu'une interruption du traitement par TEVA-MORPHINE SR est indiquée, il peut être préférable de réduire progressivement la dose de TEVA-MORPHINE SR, car un arrêt brusque du traitement risque de provoquer des symptômes de sevrage.
8. Les patients qui souffrent d'épilepsie ou qui sont à risque pourraient avoir des crises pendant la prise de TEVA-MORPHINE SR. Les patients qui ont des troubles convulsifs doivent donc être avertis de ne pas prendre TEVA-MORPHINE SR. Si une crise d'épilepsie survient pendant le traitement, le patient doit cesser de prendre TEVA-MORPHINE SR et consulter un médecin immédiatement.
9. Les effets indésirables les plus courants du traitement par TEVA-MORPHINE SR sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements. En cas d'aggravation des symptômes, consulter un médecin immédiatement.
10. TEVA-MORPHINE SR peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution d'activités comportant des risques (p. ex. la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines). Les patients qui commencent à prendre TEVA-MORPHINE SR ou dont la dose a été modifiée ne doivent pas conduire de véhicule, ni utiliser de machines, sauf s'ils tolèrent les effets de TEVA-MORPHINE SR.
11. TEVA-MORPHINE SR est un médicament susceptible de faire l'objet d'abus. Les patients doivent protéger leurs comprimés du vol ou d'un usage détourné.
12. TEVA-MORPHINE SR ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.

13. Les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir doivent consulter un médecin avant de commencer ou de poursuivre un traitement par TEVA-MORPHINE SR. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre TEVA-MORPHINE SR.

### **Système cardiovasculaire**

- Hypotension

L'administration de morphine peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou autres tranquillisants, les sédatifs-hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques et les anesthésiques généraux. Les signes d'hypotension doivent donc être surveillés dès lors que l'on amorce un traitement par TEVA-MORPHINE SR chez ces patients ou qu'on en ajuste la posologie.

L'utilisation de TEVA-MORPHINE SR doit être évitée en présence de choc circulatoire, sans quoi une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle pourrait se produire.

### **Dépendance et tolérance**

Comme dans le cas des autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique et psychologique ainsi qu'un trouble de l'usage des opioïdes peuvent se développer avec l'administration répétée de TEVA-MORPHINE SR. Il s'ensuit que TEVA-MORPHINE SR doit être prescrit et utilisé avec la précaution qu'exige tout médicament susceptible de faire l'objet d'abus.

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

En outre, il peut arriver qu'une personne fasse un usage abusif d'opioïdes en l'absence de véritable accoutumance, l'abus se caractérisant alors par un mésusage à des fins non médicales.

L'abus ou le mésusage intentionnel de TEVA-MORPHINE SR peut entraîner un surdosage et/ou la mort. Le risque de trouble de l'usage des opioïdes est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux (parents, frères ou sœurs) de troubles d'usage de substances (alcool compris), chez les fumeurs actifs ou encore chez les patients

qui ont des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

L'apparition de signes indiquant que le patient cherche à se procurer des médicaments (p. ex. en sollicitant un renouvellement trop précoce d'une ordonnance) doit être surveillée de près. Il faut également passer en revue les opioïdes et les agents psychoactifs (comme les benzodiazépines) utilisés en concomitance. En cas de signes et symptômes de troubles de l'usage des opioïdes, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

La dose des patients recevant un traitement prolongé doit être réduite graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'interruption brusque du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'analgésiques opioïdes, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.2 Dose 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.

- Emploi en cas d'accoutumance ou d'alcoolisme

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

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

L'augmentation de la concentration d'alcool dans le milieu de dissolution a entraîné une diminution du taux de libération de la morphine contenue dans les comprimés TEVA-MORPHINE SR. On ignore la portée clinique de cette observation.

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

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

## **Système endocrinien et métabolisme**

- Insuffisance surrénalienne

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

## **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 chez les patients qui ont des troubles abdominaux aigus et est également contre-indiquée chez les patients atteints d'iléus paralytique, d'appendicite ou de 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/pancréatique**

La morphine peut causer un spasme du sphincter d'Oddi et entraîner ainsi une augmentation de la pression intrabiliaire. D'autres effets liés aux opioïdes peuvent également se produire qui comprennent une réduction des sécrétions biliaire et pancréatique et une hausse de l'amylase sérique. L'emploi de morphine doit être évité chez les patients présentant un trouble des voies biliaires. Surveiller l'aggravation des symptômes liés à une affection des voies biliaires, y compris à la pancréatite aiguë (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Neurologie**

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

On doit employer la morphine avec une prudence extrême et à des doses réduites si elle est administrée en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC, des gabapentinoïdes et le baclofène. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et de la sédation profonde ou même un coma peuvent en résulter.

Lorsqu'on envisage de prescrire une telle association médicamenteuse, il faut songer à réduire considérablement la dose d'un ou des deux produits et surveiller étroitement les patients. La consommation d'alcool est à proscrire durant le traitement par TEVA-MORPHINE SR, sans quoi le risque d'effets secondaires dangereux peut augmenter (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

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

d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire (voir [9.5 Interactions médicament-aliments](#)).

TEVA-MORPHINE SR ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8.1 Aperçu des effets indésirables, Sédation](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec les dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

- Patients souffrant de troubles convulsifs

Le sulfate de morphine contenu dans TEVA-MORPHINE SR peut aggraver les convulsions chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs et peut induire ou aggraver des crises épileptiques dans certaines situations cliniques. Par conséquent, TEVA-MORPHINE SR ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

- Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec la morphine, y compris les comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée, en particulier lors d'un traitement concomitant par d'autres agents sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexivité;
- hypertonie et température corporelle  $\geq 38$  °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible.

Si l'emploi concomitant de TEVA-MORPHINE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, en particulier au

début du traitement et lors de toute augmentation de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)). Si l'on soupçonne la présence d'une intoxication sérotoninergique, il faut envisager d'interrompre l'administration de l'agent sérotoninergique.

- Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs de la morphine sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être grandement élevés en présence d'une augmentation préalable de la pression intracrânienne due à un traumatisme. Les analgésiques opioïdes, morphine comprise, peuvent entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent le tableau clinique des patients qui présentent un traumatisme crânien. La morphine ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO)**  
L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale aux opioïdes dans laquelle la perception de la douleur augmente même si l'exposition du patient aux opioïdes demeure stable ou augmente. Ce phénomène diffère de la tolérance, dans laquelle des doses plus élevées d'opioïdes sont requises pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récidivante. Cliniquement, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement au long cours par les opioïdes, ou encore à l'utilisation peropératoire d'opioïdes. L'HIO se manifeste sous forme d'une augmentation inexplicée de la douleur, d'une douleur plus diffuse que la douleur préexistante ou d'une douleur déclenchée par un stimulus ordinaire (c.-à-d. non nociceptif) (allodynie), en l'absence de progression de la maladie. En cas d'HIO soupçonnée, il faut, si possible, diminuer la dose d'opioïdes ou la réduire progressivement. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou le recours à une stratégie ne faisant pas appel aux opioïdes pour le soulagement de la douleur. À l'heure actuelle, le traitement de l'HIO n'est pas bien défini.

### **Considérations périopératoires**

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

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

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

clinique.

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

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

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associées à une baisse du taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

- **Risque tératogène**

- Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

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

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment où la mère a reçu la dernière dose, l'ampleur de celle-ci et la vitesse d'élimination du médicament chez le nouveau-né.

TEVA-MORPHINE SR est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Fonction respiratoire**

- Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle ont été signalés par suite de l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. Or si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive de ce dernier, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs de ceux-ci.

Bien qu'une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir en tout temps, c'est au moment où le traitement par TEVA-MORPHINE SR commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par TEVA-MORPHINE SR, ainsi qu'après toute augmentation de la dose. La morphine doit être utilisée avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement réduite ou qui souffrent de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose de TEVA-MORPHINE SR. En effet, une surestimation de la dose de TEVA-MORPHINE SR, lors de la substitution de cet agent à un autre opioïde, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose. L'utilisation d'un analgésique non opioïde devrait si possible être envisagée chez ces patients (voir [7.1 Cas particuliers, Groupes vulnérables](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

TEVA-MORPHINE SR en comprimés à 100 mg et à 200 mg n'est destinée qu'aux 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 en présence de maladie pulmonaire chronique

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par TEVA-MORPHINE SR et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de TEVA-MORPHINE SR pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de TEVA-MORPHINE SR est contre-indiquée chez les patients atteints

d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil tels qu'un syndrome d'apnée du sommeil (comprenant l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (comprenant l'hypoxie du sommeil). L'utilisation des opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Les patients doivent être évalués régulièrement, de sorte que la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante puissent être décelées. En pareil cas, on envisagera de réduire la posologie, ou, si cela est approprié, de mettre fin au traitement en respectant les pratiques optimales de réduction de la posologie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

- Syndrome thoracique aigu chez les patients souffrant d'anémie drépanocytaire

Compte tenu d'une possible association entre le syndrome thoracique aigu et l'utilisation de morphine chez les patients atteints de drépanocytose qui reçoivent de la morphine pour traiter une crise vaso-occlusive, une surveillance étroite des symptômes du syndrome thoracique aigu est justifiée.

## 7.1 Cas particuliers

- Groupes vulnérables

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

L'administration d'analgésiques opioïdes, morphine comprise, peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

Comme ils peuvent causer un spasme du sphincter d'Oddi, les analgésiques opioïdes, telle la morphine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui doivent subir une chirurgie imminente des voies biliaires.

### 7.1.1 Grossesse

Des études menées chez l'animal ont montré que la morphine et d'autres opioïdes peuvent avoir des effets tératogènes. Chez l'humain, on ne sait pas si la morphine peut être nocive

pour le fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse ni si elle peut modifier la capacité de reproduction. Étant donné que TEVA-MORPHINE SR traverse la barrière placentaire, il est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation prolongée d'un opioïde durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Des complications telles que fausse-couche ou mortinatalité pouvant survenir en cas d'interruption rapide du traitement, la réduction de la posologie chez les femmes enceintes qui prennent des opioïdes doit être faite lentement et sous surveillance médicale, afin d'éviter tout effet indésirable chez le fœtus.

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

- Enfants (< 18 ans)

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

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

- Personnes âgées (≥ 65 ans)

En général, on doit déterminer la dose avec prudence chez les personnes âgées, et commencer par la plus faible dose de la gamme posologique pour l'augmenter lentement, compte tenu de la

fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables du sulfate de morphine en comprimés à libération prolongée sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la 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, le choc et l'arrêt cardiaque.

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

- **Sédation**

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

- **Nausées et vomissements**

Les nausées sont un effet secondaire courant au début d'un traitement par un analgésique opioïde ; on croit qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation du système vestibulaire et par le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un certain temps lorsque le traitement est administré de façon continue. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez les patients cancéreux, il faut exclure les autres causes possibles de nausées, dont les suivantes : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, invasion tumorale du plexus coeliaque et utilisation concomitante de médicaments aux

propriétés émétogènes. Des nausées qui persistent malgré une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique provoquée par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement chronique par des agents favorisant la motilité gastro-intestinale.

- Constipation

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

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec la prise de comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée ou 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

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes ont été observées après l'homologation de la morphine. Toutefois, comme il s'agit de réactions signalées volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir de relation causale avec l'exposition au médicament.

- Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, le plus souvent après une durée d'utilisation de plus d'un mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

- Déficit androgénique

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

- Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique, 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 signalés après la commercialisation chez des patientes traitées par de l'hydromorphone (voir [7 MISES](#)

[EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes, Risque tératogène, 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), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
  - Réserver la prescription concomitante de TEVA-MORPHINE SR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez lesquels les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
  - En cas de prescription concomitante, songer à réduire la dose des dépresseurs du SNC.
  - Surveiller de près les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.
- Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) intensifient les effets des opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. TEVA-MORPHINE SR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Leur effet pharmacologique s'additionnant, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorésolutifs, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques, gabapentine, prégabaline, baclofène, alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'administration concomitante de ces agents doit être réservée aux patients chez lesquels les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas. La dose et la durée du traitement doivent être limitées au minimum nécessaire et les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central \(SNC\) \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\)](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite d'un véhicule et utilisation de machines](#)). TEVA-MORPHINE SR ne doit

pas être pris avec de l'alcool, sans quoi le risque d'effets indésirables dangereux peut augmenter.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

- Warfarine et autres anticoagulants coumariniques

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

- Administration concomitante avec des analgésiques opioïdes à effet mixte (agonistes/antagonistes)

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

- Inhibiteurs de la MAO

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) intensifient les effets des opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. TEVA-MORPHINE SR est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris au cours des 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Agents sérotoninergiques

La coadministration 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 norépinéphrine (IRSN) peut augmenter le risque d'un syndrome sérotoninergique, un état pouvant menacer la vie du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliments

Les aliments n'ont pas d'effet significatif sur le degré d'absorption de la morphine provenant des comprimés TEVA-MORPHINE SR.

## **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

## **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

# **10 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, dont les suivants : analgésie, constipation résultant d'une baisse de la motilité gastro-intestinale, suppression du réflexe tussigène, dépression respiratoire résultant d'une baisse de réaction du centre respiratoire au CO<sub>2</sub>, nausées et vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, perturbations de l'humeur, y compris euphorie et dysphorie, somnolence, confusion mentale et altération du système endocrinien et du système nerveux autonome.

## **10.2 Pharmacodynamie**

La morphine est rapidement absorbée par les voies gastro-intestinales, les muqueuses nasales et les poumons, et après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison 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 environ le tiers de l'effet de la morphine administrée par injection.

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

Dans une étude croisée menée à l'état d'équilibre chez des patients cancéreux, l'absorption de morphine consécutive à l'administration de comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée toutes les 12 heures n'était pas sensiblement différente de celle faisant suite à l'administration d'une solution de sulfate de morphine toutes les 4 heures. En effet, la concentration maximale moyenne observée après la prise des comprimés à libération prolongée de sulfate de morphine était environ 15 % plus élevée que celle obtenue avec la solution orale de morphine et a été atteinte 3,4 heures en moyenne après l'administration, comparativement

à 1,2 heure avec la solution. On a observé une relation linéaire entre la concentration plasmatique moyenne de morphine et la dose pour la gamme posologique de 60 à 600 mg/jour.

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

- Système cardiovasculaire

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

- Système nerveux central

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

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

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

- Système endocrinien

Les opioïdes, comme le sulfate de morphine, peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophysé-surrénalien et hypothalamo-hypophysé-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes cliniques et des symptômes.

- Tube digestif et autres muscles lisses

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

spasme menant à la constipation. 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 provoquer un spasme du sphincter d'Oddi.

- Système immunitaire

Les études *in vitro* et les études menées sur des 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 incommodé. La morphine soulage la plupart des types de douleur, mais son action est plus marquée contre les douleurs constantes et sourdes que contre les douleurs intermittentes et aiguës.

- Rapport entre la concentration et les effets indésirables

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

La dose de TEVA-MORPHINE doit être personnalisée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), car une dose analgésique efficace chez un patient peut être trop élevée pour être tolérable chez un autre patient.

### 10.3 Pharmacocinétique

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

#### Absorption

La morphine est facilement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale, rectale ou par injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison du métabolisme de « premier passage »

dans le foie, l'effet d'une dose orale est moins puissant que l'effet d'une administration par voie parentérale.

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

### **Distribution**

Une fois absorbée, la morphine se fixe de façon réversible aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 35 %. La morphine libre quitte alors rapidement la circulation et se concentre dans le foie, les reins, les poumons, la rate et, à un degré moindre, les muscles squelettiques. Chez l'adulte, seules de petites quantités de morphine traversent la barrière hémato-encéphalique. La morphine traverse également les membranes placentaires et a été retrouvée dans le lait maternel (voir [7.1.1 Grossesse](#) 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 principalement excrétée dans l'urine sous forme de morphine-3-glucuronide. Environ 7 à 10 % sont excrétés dans les selles par l'intermédiaire de la bile.

### **Populations et cas particuliers**

- **Enfants (< 18 ans)**

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

- **Personnes âgées (> 65 ans)**

On doit déterminer la dose avec prudence chez les personnes âgées, et commencer habituellement par la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, compte tenu de la fréquence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Une importante variation de la pharmacocinétique de la morphine a été observée chez les personnes atteintes de cirrhose alcoolique, laquelle se manifeste par une diminution de la clairance du médicament et une augmentation correspondante de sa demi-vie. En outre, le rapport entre l'ASC des métabolites M3G et M6G et celle de la morphine accuse lui aussi une diminution chez ces patients, ce qui indique une baisse de l'activité métabolique. Aucune étude adéquate de la pharmacocinétique de la morphine en présence d'insuffisance hépatique grave n'a été menée (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

Une modification de la pharmacocinétique de la morphine est observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, qui se traduit par une augmentation de l'ASC et une diminution de la clairance. La concentration des métabolites M3G et M6G est plusieurs fois plus élevée chez ces derniers que chez les sujets en bonne santé. Aucune étude adéquate de la pharmacocinétique de la morphine en présence d'insuffisance hépatique grave n'a été menée (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

- Conservation

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

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

- Élimination

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

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

TEVA-MORPHINE SR doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clef, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. TEVA-

MORPHINE SR ne doit pas être pris devant les enfants, car ces derniers pourraient faire de même.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Sulfate de morphine

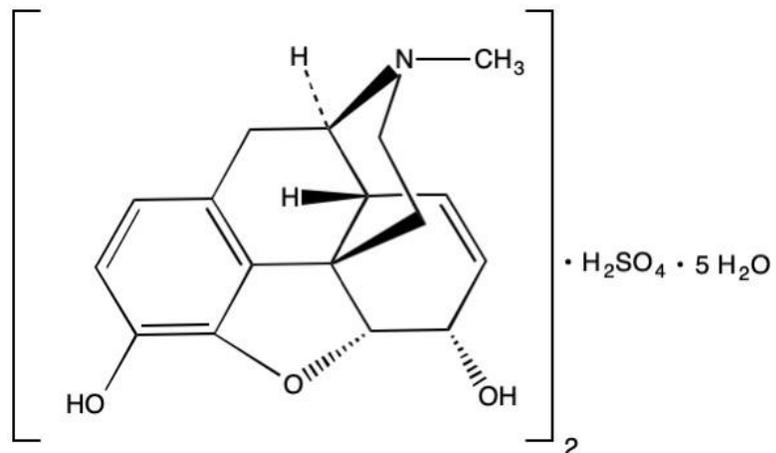
Dénomination systématique : Sulfate de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didéshydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol pentahydraté (sel en proportion de 2:1)

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

Formule moléculaire : (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> • H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> • 5 H<sub>2</sub>O

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La morphine est un alcaloïde phénanthréniq ue extrait de l'opium.

#### Caractéristiques physiques

- Description physique  
Poudre cristalline blanche ou presque blanche.
- Solubilité

Le sulfate de morphine est soluble dans l'eau (1:21) et dans l'éthanol (1:1000). Il est pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

- Point de fusion

Environ 250 °C (se décompose sous forme anhydre)

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques en vertu desquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

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

<b>Morphine (1x 15 mg)</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Produit testé<sup>1</sup></b>	<b>Produit de référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>IC 90%</b>
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	53,28 55,07 (27)	52,96 54,64 (25)	100,6	96,8 - 104,6
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	60,32 61,35 (26)	58,69 60,12 (22)	102,8	99,4 - 106,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8,11 8,40 (25)	8,78 9,22 (33)	92,3	85,0 - 100,2
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,79 (48)	2,72 (46)		
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	12,17 (35)	13,05 (32)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin® de 15 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

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

<b>Morphine (1x 15 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>t</sub> (ng*h/mL)	52,67 54,63 (27)	53,37 55,50 (27)	98,7	95,1 – 102,4
ASC <sub>inf</sub> (ng*h/mL)	58,85 62,26 (22)	59,88 61,01 (25)	98,3	94,5 – 102,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6,30 6,52 (27)	6,80 7,05 (26)	92,6	87,6 – 97,9
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,75 (55)	1,74 (72)		
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	10,78 (68)	11,19 (42)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin<sup>®</sup> de 15 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

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

<b>Morphine (1 x 15 mg, q 12h) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %

<b>Morphine</b> <b>(1 x 15 mg, q 12h)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>tau</sub> (ng*h/mL)	61,64 63,16 (23)	62,06 63,69 (24)	99,3	94,6 – 104,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8,63 8,80 (20)	9,35 9,60 (24)	92,3	87,6 – 97,4
C <sub>min</sub> (ng/mL)	2,48 2,60 (35)	2,32 2,49 (38)	106,9	93,0 – 122,7
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,30 (57)	1,98 (58)		
FL <sup>3</sup> (%)	119,88 (19)	135,45 (22)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin<sup>®</sup> de 15 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

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

<b>Morphine</b> <b>(1x 200 mg)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	957,66 1023,93 (44)	962,00 1017,23 (43)	99,6	96,51 – 102,7
ASC <sub>i</sub> (ng*h/mL)	1012,94 1082,01 (45)	1024,0 1083,68 (45)	98,9	95,8 – 102,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	106,75 113,30 (37)	108,11 115,11 (38)	98,7	89,5 – 108,9

Morphine (1x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,07 (37)	3,82 (65)		
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	10,15 (28)	11,46 (28)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin<sup>®</sup> de 200 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

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

Morphine (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	878,02 901,99 (23)	813,66 843,04 (25)	107,9	99,9 – 116,6
ASC <sub>i</sub> (ng*h/mL)	910,64 936,03 (23)	845,63 878,55 (26)	107,7	99,2 – 116,9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	84,96 90,45 (34)	69,90 75,13 (36)	121,5	112,6 – 131,2
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,91 (33)	2,64 (44)		
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	9,70 (22)	9,97 (24)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin<sup>®</sup> de 200 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

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

<b>Morphine</b> <b>(1 x 200 mg, q 12h)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>tau</sub> (ng*h/mL)	1232,468 1290,281 (30)	1086,101 1148,681 (34)	113,48	105,59 – 121,96
C <sub>max</sub> (ng/mL)	160,345 169,748 (34)	137,237 144,065 (34)	116,84	110,05 – 124,05
C <sub>min</sub> (ng/mL)	57,085 60,330 (33)	47,985 54,161 (45)	118,97	105,34 – 134,36
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,70 (24)	3,39 (44)		
FL <sup>3</sup> (%)	101,02 (25)	98,63 (37)		

1. Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada).
2. Comprimés à libération prolongée MS Contin® de 200 mg (Purdue Pharma, Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

- Chez l'animal

**Tableau 3 — Dose létale de morphine chez l'animal – Toxicité aiguë**

Animal	DL <sub>50</sub> orale
Souris	650 mg/kg

Rat	460 mg/kg
Cobaye	1000 mg/kg

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

- Chez l'être humain

La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais étant donné les grandes différences de sensibilité individuelle aux dérivés de l'opium, il est difficile de déterminer avec précision la dose toxique ou mortelle de tout 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 mortelle serait supérieure à 120 mg. Certaines études ont indiqué que des patients recevant un traitement chronique avec la morphine administrée par voie orale ont absorbé plus de 3000 mg/jour sans toxicité apparente.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de MS CONTIN® (comprimés de 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg and 200 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 273271, Purdue Pharma (14 août 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **N<sup>o</sup>TEVA-MORPHINE SR**

#### **Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-MORPHINE SR**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-MORPHINE SR**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Même si vous prenez TEVA-MORPHINE SR conformément aux recommandations prescrites, il existe un risque d'accoutumance, d'abus ou de mésusage susceptible d'entraîner un surdosage ou le décès. Pour savoir si vous êtes à risque, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé.
- Les comprimés TEVA-MORPHINE SR doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les briser ou les écraser, ni les mâcher ou les dissoudre car cela peut être dangereux, voire mortel, ou avoir des conséquences très néfastes. En fait, seul le comprimé de 200 mg, qui comporte une rainure, est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé entier.
- La prise de TEVA-MORPHINE SR peut donner lieu à des troubles respiratoires potentiellement mortels, surtout en cas de non-respect des directives d'emploi. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.
- La prise d'une seule dose de TEVA-MORPHINE SR par une personne à qui il n'a pas été prescrit pourrait donner lieu à un surdosage mortel, en particulier s'il s'agit d'un enfant. Vous ne devez donc jamais partager ce médicament avec quiconque, sans quoi cela pourrait lui être fatal. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.
- Si vous avez pris TEVA-MORPHINE SR au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :
  - changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide)

- anormalement difficile à réconforter
  - tremblements
  - selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre, consultez immédiatement un médecin.
- La prise de TEVA-MORPHINE SR en concomitance avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma ou la mort.

### **À quoi TEVA-MORPHINE SR sert-il ?**

TEVA-MORPHINE SR est utilisé chez les adultes et les enfants (de moins de 18 ans) pour le traitement à long terme de la douleur lorsque :

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

Ce médicament NE DOIT PAS être utilisé « au besoin » pour soulager les douleurs occasionnelles.

### **Comment TEVA-MORPHINE SR agit-il ?**

TEVA-MORPHINE SR est un antidouleur appartenant à la classe des médicaments appelés opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-MORPHINE SR ?**

Ingrédient médicamenteux : Sulfate de morphine

Ingrédients non médicamenteux : Acide stéarique, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol 3350, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

L'enrobage des comprimés contient les ingrédients additionnels suivants :

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

- 100 mg : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium
- 200 mg : D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium

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

Comprimés à libération prolongée renfermant : 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg ou 200 mg de sulfate de morphine.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-MORPHINE SR si :**

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit ;
- vous êtes allergique à la morphine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de TEVA-MORPHINE SR ;
- vos douleurs sont légères et passagères et peuvent être soulagées par l'emploi occasionnel d'antidouleurs ordinaires, y compris ceux en vente libre ;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes respiratoires ;
- vous souffrez d'un trouble cardiaque quelconque ;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins ;
- vous avez une maladie qui gêne le fonctionnement normal des intestins (iléus) ;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen (par exemple en raison d'une appendicite ou d'une pancréatite) ;
- vous présentez une augmentation de la pression intracrânienne, avez un traumatisme crânien ou une tumeur au cerveau ;
- vous présentez une grave dépression du système nerveux central (ralentissement du système nerveux) ;
- vous souffrez ou avez des antécédents d'épilepsie ;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique ;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline) ou en avez pris un au cours des 2 dernières semaines ;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou vous êtes en travail ou en train d'accoucher ;
- vous allaitez ;
- vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale ou en avez subi une au cours des 24 dernières heures.

**Avant de prendre TEVA-MORPHINE SR, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool ;
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux ;
- vous souffrez de drépanocytose (anémie falciforme) ;
- on vous a dit que vous présentiez un risque de problème cardiaque ou de crises d'épilepsie ;
- vous avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil) ;
- vous souffrez d'hypotension ;
- vous souffrez de dépression ou en avez déjà souffert ;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave ;
- vous avez des problèmes touchant la thyroïde, les glandes surrénales ou la prostate ;
- 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 ;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux ;
- vous avez des antécédents de troubles du pancréas ou de la vésicule biliaire ;
- vous prévoyez allaiter ;
- vous avez de la difficulté à uriner ;
- vous avez plus de 50 ans ;
- vous avez une affection qui vous a rendu faible ou fragile ;
- vous avez des problèmes circulatoires (p. ex. si une mauvaise circulation sanguine diminue votre apport en oxygène et en nutriments, empêchant ainsi votre corps de fonctionner normalement) ;
- vous prévoyez prendre de l'alcool, car la consommation d'alcool pendant le traitement par TEVA-MORPHINE SR peut causer de dangereux effets secondaires, y compris la mort. Ne consommez pas d'alcool pendant la prise de TEVA-MORPHINE SR.
- vous prenez des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des agents psychotropes. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

### **Autres mises en garde pertinentes**

La prise de TEVA-MORPHINE SR peut causer les effets indésirables graves suivants :

- **Trouble des glandes surrénales :** Il se pourrait qu'un trouble des glandes surrénales appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :
  - nausées et vomissements ;
  - sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement ;
  - diminution de l'appétit.

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

- **Toxicité sérotoninergique (appelée également syndrome sérotoninergique) :** TEVA-MORPHINE SR peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez TEVA-MORPHINE SR avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :
  - fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements
  - tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination
  - accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle
  - confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma
- **Apnée du sommeil :** Les opioïdes peuvent causer un problème appelé *apnée du sommeil* (interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué qu'il vous arrive de temps à autre d'arrêter de respirer pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Pour plus amples informations sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau intitulé [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#).

**Dépendance et accoutumance aux opioïdes :** Comme tous les opioïdes, TEVA-MORPHINE SR peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Le sulfate de morphine peut également causer une accoutumance. Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et l'accoutumance. La tolérance signifie qu'au fil du temps, de plus fortes doses peuvent être nécessaires pour obtenir le même degré de soulagement de la douleur. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'accoutumance, de la dépendance physique ou de la tolérance, il est important que vous en discutiez avec votre professionnel de la santé. De son côté, votre professionnel de la santé doit vous prescrire ou vous administrer TEVA-MORPHINE SR avec le même degré de précaution que dans le cas de tout autre opioïde oral. L'utilisation prolongée de ces médicaments n'est pas recommandée.

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

Si vous prenez TEVA-MORPHINE SR pendant que vous êtes enceinte, il est important que vous ne mettiez pas fin au traitement subitement, car vous pourriez faire une fausse-couche ou accoucher d'un bébé mort-né. Afin de réduire le risque que votre futur bébé ne subisse de graves lésions, votre professionnel de la santé vous montrera comment cesser graduellement de prendre TEVA-MORPHINE SR et vous suivra pendant ce processus.

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

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

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

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

**Intensification de la douleur :** La prise d'opioïdes pour soulager la douleur peut parfois avoir un effet non désiré, à savoir celui d'accroître la sensation de douleur (ce qu'on appelle *l'hyperalgésie induite par les opioïdes*) même si la dose n'a pas changé ou qu'elle a augmenté. Il peut s'agir aussi d'une douleur nouvelle qui touche une autre partie du corps ou qui ne devrait normalement pas être ressentie comme faisant mal, par exemple lors du contact entre les vêtements et la peau. Si vous remarquez un tel changement dans la présentation de votre douleur pendant le traitement par TEVA-MORPHINE SR, faites-en part à votre professionnel de la santé.

**Examens et bilan de santé :** Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé ainsi que les signes de :

- mésusage et abus ;
- apnée du sommeil (trouble entraînant une interruption intermittente de la respiration ou une respiration superficielle pendant le sommeil) ;
- dépression respiratoire et sédation (p. ex. respiration lente, superficielle ou faible).

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### Interactions médicamenteuses graves

Les produits ci-dessous peuvent causer de graves interactions médicamenteuses avec TEVA-MORPHINE SR.

- Benzodiazépines – agents utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l’anxiété.
- Dépresseur du système nerveux central (SNC) – agents utilisés pour ralentir l’activité du système nerveux central, par exemple :
  - autres opioïdes et opioïdes mixtes agonistes/antagonistes, utilisés pour soulager la douleur (p. ex. méthadone, pentazocine, nalbuphine, butorphanol, buprénorphine) ;
  - hypnotiques, utilisés pour favoriser le sommeil ;
  - antidépresseurs, utilisés pour le traitement de la dépression et des troubles de l’humeur (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine ; antidépresseurs tricycliques tels qu’amitriptyline, imipramine, maprotiline, paroxétine ; inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine [IRSN] et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, tels que le millepertuis) ;
  - anxiolytiques, tranquillisants et phénothiazines, utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs ;
  - relaxants musculaires, utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex. baclofène) ;
  - anesthésiques généraux, utilisés durant les interventions chirurgicales ;
  - antipsychotiques et neuroleptiques, utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone et rispéridone) ;
  - antihistaminiques, utilisés pour le traitement des allergies ;
  - antiémétiques, utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements (p. ex. dompéridone, granisétron, dolasétron et ondansétron) ;
  - sédatifs, agents pouvant accentuer la somnolence ;
  - prégabaline, utilisée pour traiter la névralgie ;
  - gabapentine, utilisée pour prévenir ou maîtriser les convulsions dans le traitement de l’épilepsie ;
  - bêtabloquants, utilisés pour abaisser la tension artérielle ;
  - alcool et médicaments vendus sous ordonnance ou non qui en contiennent. Vous ne devez pas consommer d’alcool pendant la prise de TEVA-MORPHINE SR, car cela peut entraîner de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, de graves effets secondaires ou un surdosage mortel.
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) – agents utilisés pour le traitement de la dépression. Ne prenez pas TEVA-MORPHINE SR si vous prenez un IMAO ou en avez pris un au cours des 14 derniers jours.

**Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec TEVA-MORPHINE SR.**

- Anticoagulants – agents utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins (p. ex. warfarine et autres dérivés coumariniques)
- Antimigraineux (p. ex. les triptans)

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

### Utilisation de TEVA-MORPHINE SR

- TEVA-MORPHINE SR doit être pris par voie orale, c'est-à-dire par la bouche. TEVA-MORPHINE SR **ne doit pas** être pris autrement que par la bouche, car l'administration par une autre voie peut être très néfaste, voire mortelle.
- Prenez TEVA-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 entier. Les comprimés TEVA-MORPHINE SR ne doivent pas être brisés, écrasés, mâchés ou dissous, car cela peut être dangereux, voire mortel, ou avoir des conséquences très néfastes. Seul le comprimé de 200 mg, qui comporte une rainure, est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé entier.**
- Les comprimés TEVA-MORPHINE SR de 100 mg et de 200 mg ne vous seront prescrits que si vous êtes « tolérant aux opioïdes ». Votre professionnel de la santé vous fera savoir à quel moment vous aurez acquis une tolérance à une certaine dose de TEVA-MORPHINE SR.
- Réévaluez régulièrement votre douleur avec votre professionnel de la santé, afin de déterminer si vous avez toujours besoin de TEVA-MORPHINE SR. Assurez-vous d'utiliser TEVA-MORPHINE SR uniquement pour le problème pour lequel il vous a été prescrit.

### Dose habituelle

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

### Interruption du traitement

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

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit

- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- fréquence cardiaque accrue (tachycardie)
- troubles du sommeil
- transpiration anormalement abondante
- palpitations
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

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

#### Renouvellement de votre ordonnance de TEVA-MORPHINE SR

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

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

#### **Surdosage**

Les signes de surdosage de TEVA-MORPHINE SR comprennent notamment :

- une respiration nettement plus lente ou plus faible que d'habitude
- des étourdissements
- de la confusion
- une somnolence extrême
- une contraction ou une dilatation des pupilles ;
- des muscles mous ou un tonus musculaire faible ;
- une peau froide et moite ;
- une fréquence cardiaque lente ;
- une tension artérielle basse;
- de la faiblesse, des crampes ou des douleurs musculaires ;

- une leucoencéphalopathie toxique (trouble cérébral qui affecte la matière blanche du cerveau) ;
- une apnée du sommeil (trouble du sommeil causant une interruption intermittente de la respiration ou une respiration superficielle pendant le sommeil) ;
- un arrêt cardiaque (interruption soudaine des battements du cœur).

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-MORPHINE SR, communiquez immédiatement avec votre 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 n'omettre aucune dose. Si vous oubliez de prendre :

- **une dose** : laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose omise.
- **plusieurs doses de suite** : parlez-en à votre professionnel de la santé avant de reprendre le traitement.

### **Effets secondaires possibles de TEVA-MORPHINE SR**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-MORPHINE SR. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, informez-en votre professionnel de la santé.

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissement ou manque d'appétit
- Sécheresse buccale
- Maux de tête
- Troubles de la vue
- 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 commencerez votre traitement par **TEVA-MORPHINE SR**.
- Baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

### **Effets secondaires graves et mesures à prendre**

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Hallucinations</b> : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.			✓
<b>Crises d'épilepsie</b> (convulsions) : Tremblements incontrôlés avec ou sans perte de connaissance.			✓
<b>RARE</b>			
<b>Surdosage</b> : Hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/tonus musculaire faible, peau froide et moite.			✓
<b>Dépression respiratoire</b> : Respiration lente, superficielle ou faible.			✓
<b>Réaction allergique</b> : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
<b>Occlusion intestinale (fécalome)</b> : Douleurs abdominales, constipation grave, nausées.			✓
<b>Sevrage</b> : Nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
<b>Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers</b> : Palpitations.		✓	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
légère.			
<b>Toxicité sérotoninergique (appelée également syndrome sérotoninergique) :</b> Réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une hausse de la température corporelle (> 38 °C) ou de la rigidité musculaire.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Trouble des glandes surrénales :</b> Nausées, vomissements, anorexie fatigue, faiblesse, étourdissements ou tension artérielle basse.			✓
<b>Apnée du sommeil :</b> Arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit de sommeil normale.		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

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

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

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

### **Conservation**

- Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 15 mg : Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière.
- Comprimés TEVA-MORPHINE SR de 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg : Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière.
- Conservez vos comprimés TEVA-MORPHINE SR inutilisés ou périmés dans un endroit sûr, afin d'en empêcher le vol et le mésusage et de prévenir toute exposition accidentelle.
- Gardez TEVA-MORPHINE SR sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.
- Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle est dangereuse pour un enfant et peut même causer sa mort. En cas d'ingestion accidentelle de TEVA-MORPHINE SR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.
- Les comprimés TEVA-MORPHINE SR ne doivent jamais être jetés dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux domestiques pourraient les trouver. Pour une élimination appropriée, rappez-les à la pharmacie.

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

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

Dernière révision : 26 juin 2024