

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NMS Contin[®]

Sulfate de morphine

Comprimés à libération prolongée
5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg

Norme de Purdue Pharma

Analgésique opioïde

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

Date de révision :
27 février 2018

N° de contrôle de la présentation : 210003

MS Contin[®] est une marque de commerce de Purdue Pharma.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	32
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	36

NMS Contin®

(comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée/ 5, 15, 30, 60, 100 et 200 mg	<p>Noyau du comprimé : alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, lactose (5, 15, 30 et 60 mg seulement), stéarate de magnésium et talc.</p> <p>Revêtement du comprimé : hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.</p> <p>Autres ingrédients du revêtement pour les différentes teneurs :</p> <p>15 mg : D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium), AD&C bleu n° 1 (laque d'aluminium) et AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium)</p> <p>30 mg : D&C rouge n° 7 (laque de calcium), AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium), AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium) et polysorbate 80</p> <p>60 mg : D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium), AD&C rouge n° 3 (laque d'aluminium) et AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium)</p> <p>100 mg : AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium), oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir</p> <p>200 mg : AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium) et polysorbate 80</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

MS Contin[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) est indiqué pour le soulagement de la douleur suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien, continu et à long terme d'un traitement opioïde, et si :

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

MS Contin ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et pathologies particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

Les besoins posologiques varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques du patient (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et pathologies particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

MS Contin[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients hypersensibles au principe actif (morphine), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type);
- chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques;

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions concernant l'utilisation

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

Toxicomanie, abus et mésusage

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

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

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

Les comprimés MS Contin de 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser MS Contin peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

Exposition accidentelle

Même une seule dose de MS Contin ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle de morphine (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de MS Contin par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de MS Contin doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques associés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante d'un opioïde avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Généralités

Les comprimés MS Contin® (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 5, 15, 30, 60 et 100 mg doivent être avalés entiers et ne doivent être ni coupés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés. La prise de comprimés coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

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

On doit aviser les patients de ne pas donner MS Contin à d'autres personnes que le patient à qui il a été prescrit, car une telle consommation inappropriée peut entraîner de graves conséquences médicales, dont la mort.

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

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

Toxicomanie, abus et mésusage

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

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

Les opioïdes, comme **MS Contin**, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Cependant, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de morphine peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiants.

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée de **MS Contin**; son emploi présente également un risque de dépendance psychologique.

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

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

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

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

MS Contin est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à **MS Contin**, à moins que celui-ci ne soit utilisé avec une prudence et une attention extrêmes.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, surtout après plus d'un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des symptômes et des signes non spécifiques comprenant nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut en confirmer la présence le plus tôt possible par des épreuves diagnostiques. Si le diagnostic est confirmé, le patient doit recevoir une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre la reprise de l'activité surrénalienne et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de l'activité surrénalienne. Il est possible d'essayer d'autres opioïdes, car dans certains cas, il a été signalé qu'un opioïde différent a été utilisé sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Selon les données dont on dispose, aucun opioïde particulier n'est plus susceptible qu'un autre d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été démontré que la morphine et autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. La morphine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements** et **Constipation**).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

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

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

MS Contin est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système nerveux

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

risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des études observationnelles ont démontré qu'une utilisation concomitante d'un analgésique opioïde et d'une benzodiazépine augmente le risque de mortalité liée au traitement comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque comparable avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si le médecin décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les doses efficaces les plus faibles et l'administration concomitante sur une période minimale. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, le médecin doit prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en absence d'opioïde, puis l'augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient qui reçoit déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale d'opioïde prescrite doit être réduite puis augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique. Il faut suivre étroitement les patients pour déceler tout signe et tout symptôme de dépression respiratoire et de sédation.

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

Le patient ne doit pas consommer d'alcool en même temps qu'il utilise **MS Contin** en raison du risque accru d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, Sédation et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

Syndrome sérotoninergique : **MS Contin** peut entraîner un trouble rare, mais potentiellement mortel, résultant de l'administration concomitante d'un médicament sérotoninergique (p. ex., antidépresseurs, antimigraineux). L'administration du médicament sérotoninergique doit être

interrompue si un tel effet (caractérisé par un ensemble de symptômes comme une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des modifications de l'état mental comme de la confusion, de l'irritabilité, une agitation extrême évoluant en délire et en coma) survient et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. **MS Contin** ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la MAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien : Les effets dépressifs respiratoires de la morphine et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. En outre, la morphine peut entraîner une confusion mentale, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient en cas de traumatisme crânien. Chez de tels patients, la morphine ne doit être utilisée qu'avec une prudence extrême, et uniquement si son administration est jugée essentielle.

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

Considérations périopératoires

MS Contin n'est pas recommandé pour une utilisation préopératoire ou post-opératoire dans les 24 premières heures.

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

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

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

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

Déficience psychomotrice

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

Appareil respiratoire

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

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de **MS Contin**, le risque est plus élevé à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par **MS Contin** et à la suite d'augmentations de la dose.

Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement de la dose appropriés de **MS Contin** sont essentiels (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une surestimation de la dose de **MS Contin**, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose.

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

Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par **MS Contin** et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de **MS Contin** 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 **MS Contin** est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les comprimés **MS Contin**.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent **MS Contin** :

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

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

Fonction sexuelle et reproduction

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

Populations particulières

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

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

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**).

Travail, accouchement et mères qui allaitent : **MS Contin** est contre-indiqué chez la mère pendant la grossesse, le travail, l'accouchement et la période d'allaitement. Le sulfate de morphine peut traverser la barrière placentaire et est aussi excrété dans le lait maternel. L'administration d'opioïdes chez la mère pourrait entraîner une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital chez le nouveau-né. La naloxone, médicament qui annule les effets des opioïdes, doit être gardée à portée de main si **MS Contin** est utilisé dans cette population.

Enfants (< 18 ans) : Les besoins posologiques individuels varient considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur, les antécédents médicaux et analgésiques du patient.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement par la plus faible dose de la gamme posologique pour l'augmenter lentement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux.

Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes. On doit administrer la morphine avec prudence et à des doses réduites aux patients âgés ou affaiblis. La dose initiale devrait généralement être la plus faible dose de la gamme posologique.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opioïdes incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec **MS Contin** sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements.

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

étourdissements et le manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge. En raison de la clairance plus lente du médicament chez les sujets de plus de 50 ans, la dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié, ou moins, de la dose habituelle des sujets plus jeunes.

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

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

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

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

Peu fréquents : œdème périphérique

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

Troubles cardiaques :

Peu fréquents : palpitations

Rares : évanouissements

Fréquence inconnue : tachycardie supraventriculaire, bradycardie

Troubles auriculaires et labyrinthiques :

Peu fréquents : vertiges

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

Troubles oculaires :

Peu fréquents : troubles visuels

Fréquence inconnue : myosis

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : constipation, nausées

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

Peu fréquents : dyspepsie, iléus, altération du goût

Troubles hépatiques et biliaires :

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : douleurs biliaires, exacerbation d'une pancréatite

Troubles du système immunitaire :

Peu fréquents : hypersensibilité

Fréquence inconnue : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du système nerveux :

Fréquents : étourdissements, céphalées, contractions musculaires involontaires, somnolence

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

Fréquence inconnue : hyperalgésie

Troubles psychiatriques :

Fréquents : confusion, insomnie

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

Fréquence inconnue : pharmacodépendance, dysphorie, troubles de la pensée

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : rétention urinaire

Fréquence inconnue : spasme de l'urètre

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : bronchospasme, œdème pulmonaire, dépression respiratoire

Fréquence inconnue : diminution de la toux

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : hyperhidrose, éruption cutanée

Peu fréquents : urticaire

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hypotension

Fréquence inconnue : hypertension

Effets indésirables observés après la commercialisation

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) doit être administré avec prudence et le traitement doit être instauré avec une dose réduite chez les patients qui prennent simultanément d'autres dépresseurs du SNC (par exemple, d'autres opioïdes, des anesthésiques, des sédatifs, des hypnotiques, des antidépresseurs, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques et des antiémétiques), de la glutéthimide ou de la gabapentine, et des bêtabloquants, car ils peuvent augmenter l'effet dépresseur sur le SNC (p. ex., dépression respiratoire) de **MS Contin**. **MS Contin** ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables dangereux.

Interactions médicament-médicament

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

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

Administration concomitante avec des analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes :

Les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d. pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un analgésique opioïde agoniste pur comme la morphine.

Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la morphine et/ou précipiter les symptômes de sevrage chez ces patients.

Inhibiteurs de la MAO : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **MS Contin** est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Interactions médicament-aliment

L'administration de **MS Contin** avec de la nourriture n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption de morphine.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser 90 mg de MS Contin® (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée). Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire MS Contin, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de MS Contin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie).

Considérations posologiques

MS Contin doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

Les comprimés MS Contin à 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés MS Contin pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de morphine. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation de **MS Contin** dans les 24 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 24 heures suivant celle-ci (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**).

Les comprimés **MS Contin** ne sont pas indiqués pour l'administration par voie rectale.

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

Dose recommandée et ajustement posologique

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux.

Enfants (< 18 ans) : Les besoins posologiques varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

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

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par la morphine : La dose initiale habituelle de **MS Contin** pour les patients adultes qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 30 mg à prendre toutes les 12 heures par voie orale.

Patients recevant actuellement des opioïdes : On peut faire passer les patients qui reçoivent des préparations orales de morphine à **MS Contin** en utilisant la même dose quotidienne totale de morphine divisée en deux doses de **MS Contin** administrées à 12 heures d'intervalle.

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

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

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

Tableau 1 : Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir en équivalent morphine orale	Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg
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 en équivalent morphine n'est pas établie de façon fiable		

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

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

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

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

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

Le comprimé **MS Contin** à 5 mg est destiné uniquement à servir de complément aux autres teneurs disponibles afin de pouvoir administrer une dose appropriée. Par conséquent, il ne faut pas prendre plusieurs comprimés à 5 mg pour remplacer la prise de comprimés de teneurs plus élevées.

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

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

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

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

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

Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours

Certains patients qui prennent **MS Contin** selon un horaire fixe peuvent avoir besoin d'analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre la douleur. Le choix des médicaments de secours doit tenir compte de la situation de chaque patient.

MS Contin est une préparation à libération prolongée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

Dose oubliée

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

Élimination

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

Les comprimés **MS Contin** non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie.

MS Contin ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

MS Contin ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

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

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

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

Relation entre la concentration et l’efficacité

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

Relation entre la concentration et les effets indésirables

Il existe une relation significative entre l’augmentation des concentrations plasmatiques de morphine et l’augmentation de la fréquence des effets indésirables aux opioïdes liés à la dose, comme les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez

les patients qui tolèrent les opioïdes, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance à l'égard des effets secondaires liés aux opioïdes.

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

Pharmacocinétique

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

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

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

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

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

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

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

Populations et pathologies particulières

Enfants : Les besoins posologiques individuels varient considérablement selon l'âge, le poids, l'intensité de la douleur, les antécédents médicaux et analgésiques du patient.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder dans un endroit sec.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 5 mg sont ronds, blancs, enrobés et biconvexes, et ils portent l'inscription « 5 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté.

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 15 mg sont ronds, verts, enrobés et biconvexes, et ils portent l'inscription « 15 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté.

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 30 mg sont ronds, violets, enrobés et biconvexes, et ils portent l'inscription « 30 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté.

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 60 mg sont ronds, orange, enrobés et biconvexes, et ils portent l'inscription « 60 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté.

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 100 mg sont ronds, gris, enrobés et biconvexes, et ils portent l'inscription « 100 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté.

Les comprimés **MS Contin**[®] (comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée) à 200 mg ont la forme d'une capsule et sont rouges, enrobés et biconvexes, et ils portent

l'inscription « 200 mg » d'un côté et « PF » de l'autre côté. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux.

Composition

Les comprimés **MS Contin** à 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

Noyau du comprimé : alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, lactose (5, 15, 30 et 60 mg seulement), stéarate de magnésium et talc.

Revêtement du comprimé : hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. Les autres ingrédients du revêtement pour les différentes teneurs sont les suivants :

5 mg : Aucun

15 mg : D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium)
 AD&C bleu n° 1 (laque d'aluminium)
 AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium)

30 mg : D&C rouge n° 7 (laque de calcium)
 AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium)
 AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium)
 Polysorbate 80

60 mg : D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium)
 AD&C rouge n° 3 (laque d'aluminium)
 AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium)

100 mg : AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium)
 Oxyde de fer jaune
 Oxyde de fer noir

200 mg : AD&C rouge n° 3
 AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium)
 Polysorbate 80

Conditionnement

Les comprimés **MS Contin** à 15, 30, 60, 100 et 200 mg sont présentés en flacons de plastique opaque renfermant 60 comprimés et en plaquettes alvéolées de 25 comprimés. Les comprimés **MS Contin** à 5 mg sont présentés en flacons de plastique opaque renfermant 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

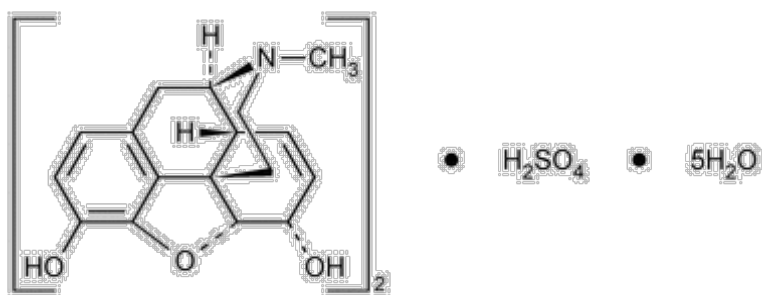
Nom commun : sulfate de morphine

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

Formule moléculaire : (C₁₇H₁₉NO₃) - H₂SO₄

Masse moléculaire : 758,8 (forme pentahydrate)
668,8 (forme anhydre)

Figure 1 : Formule développée – sulfate de morphine



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

Description physique : Poudre cristalline ou cristaux en aiguilles blancs et inodores.

Solubilité : Soluble dans l'eau (1:21) et dans l'éthanol (1:1 000); pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Point de fusion : Environ 250 °C (se décompose sous forme anhydre).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

chronique, l'effet de la morphine administrée par voie orale est d'environ le $\frac{1}{3}$ de l'effet de la morphine administrée par injection.

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

Dans une étude croisée réalisée à l'état d'équilibre comportant l'administration de comprimés **MS Contin** toutes les 12 heures ou d'une solution de sulfate de morphine toutes les 4 heures chez des patients cancéreux, on n'a noté aucune différence significative entre les préparations pour ce qui est de l'ampleur de l'absorption de la morphine. La concentration maximale moyenne après la prise des comprimés **MS Contin** était environ 15 % plus élevée que la concentration observée à la prise de la solution orale de morphine et a été obtenue en moyenne 3,4 heures après la dose par comparaison avec 1,2 heure avec la solution. On a observé une relation linéaire entre la concentration plasmatique moyenne de morphine et la dose avec une gamme posologique allant de 60 à 600 mg/jour.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal

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

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

Chez l'humain

La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais, étant donné les grandes différences de sensibilité individuelle aux dérivés de l'opium, il est difficile de déterminer avec précision la dose toxique ou 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 prolongé par de la morphine administrée par voie orale ont absorbé plus de 3 000 mg/jour sans toxicité apparente.

RÉFÉRENCES

1. Babul N, Darke AC. Disposition of morphine and its glucuronide metabolites after oral and rectal administration: evidence of route specificity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:286-92.
2. Bianchi G, Ferretti P, Recchia M, Rocchetti M, Tavani A, Manara L. Morphine tissue levels and reduction of gastrointestinal transit in rats. Correlation supports primary action site in the gut. *Gastroenterology* 1983;85:852-8.
3. Brunk SF, Delle M. Morphine metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:51-7.
4. Bullingham RE, Moore RA, Symonds HW, Allen MC, Baldwin D, McQuay HJ. A novel form of dependency of hepatic extraction ratio of opioids *in vivo* upon the portal vein concentration of drug: comparison of morphine, diamorphine, fentanyl, methadone and buprenorphine in the chronically cannulated cow. *Life Sci* 1984;34:2047-56.
5. Cronin CM, Kaiko RF, Healy N, Grandy RP, Thomas G, Goldenheim PD. Controlled-release oral morphine insensitivity to a high fat meal. *J Clin Pharmacol* 1988;28:944.
6. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, *et al.* The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
7. Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux. Santé et bien-être social Canada. Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
8. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 1989;16(4):521-6.
9. Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 1989;63:2294-7.
10. Goughnour BR, Arkinstall WW. Potential cost-avoidance with oral extended-release morphine sulfate tablets versus morphine sulfate solution. *Am J Hosp Pharm* 1991;48 : 101 4.
11. Hanks GW, Trueman T. Controlled-release morphine tablets are effective in twice-daily dosage in chronic cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.103-5.

12. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians: Drug therapy of severe, chronic pain in terminal illness. *Ann Intern Med* 1983;99:870-3.
13. Henriksen H, Knudsen J. MST Continus tablets in pain of advanced cancer: a controlled study. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.123-6.
14. Jaffee JH, Mertin WR. Opioid analgesics and antagonists. Dans : Goodman LS, Gilman A, Gilman AG, éditeurs. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6^e éd. New York : Macmillan Press; 1980. p. 494-534.
15. Kaiko RF, Grandy RP, Oshlack B, Pav J, Horodniak J, Thomas G, *et al.* The United States experience with oral controlled-release morphine (MS Contin[®] tablets). Parts I and II. Review of nine dose titration studies and clinical pharmacology of 15-mg, 30-mg, 60-mg and 100-mg tablet strengths in normal subjects. *Cancer* 1989;63:2348-54.
16. Knodell RG, Farleigh RM, Steele NM, Bond JH. Effects of liver congestion on hepatic drug metabolism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221:52-7.
17. Lamerton RC. Evaluation of MST Continus tablets 60 mg and 100 mg in the treatment of pain in terminal illness - a hospice overview. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York: Oxford University Press;1984. p.85-9.
18. McQuay HJ, Moore RA, Bullingham RES, Carroll D, Baldwin D, Allen MS, *et al.* High systemic relative bioavailability of oral morphine in both solution and sustained-release formulation. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York: Oxford University Press;1984. p.149-54.
19. Mignault GG, Latreille J, Vigié F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z, *et al.* Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(6):416-22.
20. Misra AL. Metabolism of opiates. [Factors affecting the action of narcotics.] Dans : Adler ML, Manara L, Samanin R, éditeurs. New York: Raven Press; 1978. p. 197-343.
21. Moore A, Sear J, Baldwin D, Allen M, Hunnise A, Bullingham R, McQuay H. Morphine kinetics during and after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:641-5.
22. Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A Jr., Sheehan JJ, Desmond PV, Wilkinson GR, Branch RA, Schenker S. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981;81:1006-11.

23. Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko RF, Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients: *Cancer* 1989;63:2284-8.
24. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:S46-S62.
25. Portenoy RK, Foley KM, Intrussisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
26. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3^e éd. Illinois: *American Pain Society*; 1992.
27. Regnard CB, Randell F. Controlled-release morphine in advanced cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.142-4.
28. Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, *et al*. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989;63:2275-83.
29. Stewart JJ, Weisbrodt NW, Burks TF. Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;205:547-55.
30. Stimmel B. Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain. New York: Raven Press, 1983.
31. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer: pain relief. London: Pitman; 1983.
32. United States. Management of Cancer Pain Guideline Panel. Management of cancer pain. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994. Publication No. AHCPR94-0592.
33. Vandenberghe HM, Soldin SJ, MacLeod SM. Pharmacokinetics of morphine: a review. *Ther Drug Monit* 1982;11:1-5.
34. Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York: Churchill Livingstone;1994.
35. Walsh TD. Opiates and respiratory function in advanced cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:115-7.

36. Walsh TD. A controlled study of MST Continus tablets for chronic pain in advanced cancer. Dans : Wilkes E, éditeur. Advances in morphine therapy. The 1983 International Symposium on Pain Control. Royal Soc Med International Congress Series 1984;64:99-102.
37. Welsh J, Stuart JF, Habeshaw T, Blackie R, Whitehill D, Setanoians A, *et al.* A comparative pharmacokinetic study of morphine sulphate solution and MST Continus 30 mg tablets in conditions expected to allow steady-state drug level formulation. Dans : Stuart JF, éditeur. Methods of morphine estimation in biological fluids and the concept of free morphine. New York : Academic Press; 1981. p. 9-13.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**^NMS Contin®
Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée**

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez MS Contin comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec le prescripteur du médicament (par exemple, votre médecin).**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez MS Contin, particulièrement s'il n'est pas pris comme vous l'a prescrit votre médecin. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.**
- **Ne donnez jamais MS Contin à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de MS Contin, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est encore plus susceptible de se produire chez les enfants.**
- **Si vous avez pris MS Contin durant votre grossesse, que ce soit durant une courte ou une longue période, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **il ne respire pas normalement (par ex., respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **il présente des tremblements (agitation);**
 - **il a des selles abondantes, éternue beaucoup, bâille beaucoup, vomit beaucoup, ou il a de la fièvre;**

obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.
- **La prise de MS Contin en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence importante, une perte de vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.**

Pourquoi MS Contin est-il utilisé?

MS Contin est utilisé pour la prise en charge de la douleur à long terme, lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien 24 heures sur 24 d'un médicament antidouleur;

- le médecin juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

MS Contin ne doit PAS être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).

Comment MS Contin agit-il?

MS Contin est un comprimé à libération prolongée pour administration orale qui libère lentement de la morphine sur une période de 12 heures. **MS Contin** contient de la morphine, qui est un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes », qui comprennent la codéine, le fentanyl et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur les cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de MS Contin?

Ingrédient médicamenteux : sulfate de morphine

Ingrédients non médicinaux : alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose (5, 15, 30, 60 mg seulement), stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, talc et dioxyde. Le revêtement des comprimés contient les ingrédients additionnels suivants :

15 mg -	D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium) AD&C bleu n° 1 (laque d'aluminium) AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium)
30 mg -	D&C rouge n° 7 (laque de calcium) AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium) AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium) Polysorbate 80
60 mg -	D&C jaune n° 10 (laque d'aluminium) AD&C rouge n° 3 (laque d'aluminium) AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium)
100 mg -	AD&C bleu n° 2 (laque d'aluminium) Oxyde de fer jaune Oxyde de fer noir
200 mg -	AD&C rouge n° 3 AD&C jaune n° 6 (laque d'aluminium) Polysorbate 80

MS Contin est offert sous les formes qui suivent :

Comprimés à libération prolongée : 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg

Ne prenez pas MS Contin si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à la morphine, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de **MS Contin**;
- vous ressentez une douleur légère ou de courte durée qui peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou de problèmes pulmonaires;
- vous avez une maladie qui touche le fonctionnement de l'intestin grêle (iléus paralytique) vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous êtes sujet à des crises épileptiques;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlylcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous devez subir, ou avez récemment subi, une intervention chirurgicale non urgente.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MS Contin afin de prévenir tout effet secondaire et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- si vous souffrez de migraines.

Autres mises en garde à connaître

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important de discuter avec votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

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

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

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

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

Trouble de la glande surrénale : Il est possible qu'un trouble de la glande surrénale, appelé insuffisance surrénalienne, survienne. Dans un tel cas, la glande surrénale ne produit pas certaines hormones en quantité suffisante. Vous pourriez présenter des symptômes comme les suivants :

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

Vous êtes plus susceptible d'avoir des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par **MS Contin**.

Syndrome sérotoninergique : **MS Contin** peut entraîner un syndrome sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition du syndrome sérotoninergique est possible si vous prenez **MS Contin** en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants :

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

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

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

Les produits suivants peuvent interagir avec MS Contin :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **MS Contin**, car cela peut entraîner de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration inhabituellement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence provoquée par **MS Contin**;
- autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas **MS Contin** si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 jours précédant la prise de votre traitement par **MS Contin**;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- certains médicaments pour le cœur (les bêtabloquants);
- la warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour prévenir ou traiter les caillots sanguins);
- le millepertuis.

Comment prendre MS Contin :

Les comprimés **MS Contin** sont conçus pour agir efficacement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers.

Les comprimés MS Contin à 100 mg et 200 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes. Votre médecin vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose de MS Contin.

Avalez les comprimés entiers. Vous ne devez pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés, car la dose complète de 12 heures de morphine serait alors rapidement absorbée par l'organisme, ce qui peut vous faire beaucoup de tort. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

Les comprimés **MS Contin** doivent être pris à intervalles réguliers, toutes les 12 heures (avec ou sans nourriture et avec une quantité suffisante de liquide, p. ex., de 4 à 6 onces d'eau), pour traiter la douleur.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

La dose prescrite est personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives de votre médecin quant à la posologie. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. La prise de doses plus élevées peut entraîner plus d'effets indésirables et un risque accru de surdose.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de **MS Contin**. Assurez-vous d'utiliser **MS Contin** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez **MS Contin**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Interruption de la prise du médicament :

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise de **MS Contin** si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser graduellement la prise de **MS Contin**. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes incommodes, comme :

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

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

Renouvellement des ordonnances de MS Contin :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés **MS Contin**. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

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

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de **MS Contin**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdose pourraient comprendre :

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

Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Vous devez toujours essayer de reprendre l'horaire habituel (p. ex., 8 h et 20 h). Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MS Contin?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de **MS Contin**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- constipation;
- étourdissements;
- somnolence;
- bouche sèche;
- maux de tête;
- démangeaisons;
- manque de force musculaire;
- nausées et/ou vomissements;
- transpiration

- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par **MS Contin**.

Si les nausées et les vomissements deviennent problématiques pendant un traitement prolongé par **MS Contin**, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			√
	Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
	Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			√
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
	Syndrome sérotoninergique : agitation, perte de la maîtrise musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée.			√

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

Signalement des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Ces renseignements servent à vérifier si un produit est source de nouvelles préoccupations quant à son innocuité. En tant que consommateur, vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour l'ensemble de la population.

Trois façons de signaler :

- faire une déclaration en ligne à MedEffet : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>;
- téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires et le faire parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789; ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

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

Conservation :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de MS Contin dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans un endroit sec.
- **Gardez MS Contin sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de MS Contin par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

Ne jetez jamais MS Contin dans les ordures ménagères, car des enfants ou des animaux de compagnie pourraient le trouver. Pour que le médicament soit éliminé de façon sécuritaire, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de MS Contin :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ainsi que sur le site Web du fabricant : <http://www.purdue.ca>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été rédigé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 27 février 2018

MS Contin[®] est une marque de commerce de Purdue Pharma.