

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

^NKADIAN®

Capsules à libération prolongée de sulfate de morphine

Capsules

Pour utilisation orale

10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg d'hémisulfate de morphine 2,5-hydraté

Norme du fabricant

Analgésique opioïde

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date d'approbation :
2025-07-25

Numéro de contrôle : 293099

® Marque déposée de BGP Pharma ULC, Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.2.1 Arrêt du traitement	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Considérations périopératoires	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2025-07
7 Mises en garde et précautions, Système nerveux	2025-07
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières	2025-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications.....	5
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4 Posologie et administration	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7

4.2.1	Arrêt du traitement.....	12
4.4	Administration	13
4.5	Dose oubliée	13
5	Surdose	13
6	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	14
7	Mises en garde et précautions	15
	Généralités	15
	Appareil cardiovasculaire	16
	Appareil digestif	16
	Appareil respiratoire	16
	Conduite et utilisation de machines	17
	Considérations périopératoires.....	17
	Dépendance, tolérance et risque d'abus	17
	Fonction rénale	19
	Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	19
	Santé reproductive.....	20
	Système endocrinien et métabolisme.....	20
	Système nerveux	20
7.1	Populations particulières	23
7.1.1	Grossesse	23
7.1.2	Allaitement.....	23
7.1.3	Enfants et adolescents	23
7.1.4	Personnes âgées	23
8	Effets indésirables.....	23
8.1	Aperçu des effets indésirables	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	24
9	Interactions médicamenteuses	27
9.1	Interactions médicamenteuses graves	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	27
9.3	Interactions médicament-comportement	28
9.4	Interactions médicament-médicament	28
9.5	Interactions médicament-aliment	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
10	Pharmacologie clinique.....	31
10.1	Mode d'action.....	31

10.2	Pharmacodynamie	31
10.3	Pharmacocinétique	32
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	34
Partie 2 : Renseignements scientifiques		36
13	Renseignements pharmaceutiques	36
14	Études cliniques.....	36
16	Toxicologie non clinique.....	36
Renseignements destinés aux patient·e·s		38

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

KADIAN (Capsules à libération prolongée de sulfate de morphine) est indiqué chez les adultes pour :

- La prise en charge de la douleur assez intense pour nécessiter un traitement quotidien par un opioïde de façon continue et prolongée, et :
 - qui peut être soulagée par des opioïdes;
 - pour laquelle d'autres options thérapeutiques ne conviennent pas.

KADIAN n'est pas indiqué en tant qu'analgésique à utiliser au besoin (prn).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, la prudence est de mise lors du choix de la dose pour la population gériatrique. Il faut habituellement commencer par la dose la plus faible de la gamme posologique puisque, bien souvent, cette population de patients est atteinte d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, présente des affections concomitantes ou reçoit d'autres médicaments.

2 Contre-indications

KADIAN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

KADIAN est aussi contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres analgésiques opioïdes;
- Patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion intestinale, sténoses) ou toute maladie/affection qui nuit au transit intestinal (p. ex., tout type d'iléus);
- Patients chez lesquels un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë);
- Patients atteints de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée pouvant être soulagées par d'autres analgésiques;
- Pour la prise en charge de la douleur aiguë;
- Patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre bronchopneumopathie obstructive ou présentant un état de mal asthmatique;
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, un taux sérique élevé de gaz carbonique et un cœur pulmonaire;
- Patients présentant un alcoolisme aigu ou un delirium tremens et ceux atteints de troubles convulsifs;

- Patients présentant une dépression grave du système nerveux central (SNC), une pression intracrânienne ou céphalorachidienne élevée ou une blessure à la tête;
- Patients présentant une psychose toxique et une cyphoscoliose grave;
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou en ayant pris dans les 14 jours qui précèdent);
- Femmes qui allaitent, sont enceintes ou en cours de travail ou d'accouchement (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).
- Patients qui consomment de l'alcool ou prennent tout médicament contenant de l'alcool. L'ingestion concomitante de KADIAN et d'alcool peut entraîner une augmentation rapide des concentrations plasmatiques de cet opiacé pouvant être mortelle, même chez les patients tolérants aux opioïdes;
- Patients présentant des arythmies cardiaques.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Limites d'utilisation : En raison des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'emploi d'opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, et parce que les risques de surdose et de décès sont plus importants avec les opioïdes à libération prolongée, KADIAN ne doit être utilisé que chez les patients non répondants ou intolérants aux autres options thérapeutiques (soit les analgésiques non opioïdes) ou chez lesquels ces options ne permettent pas une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex., les opioïdes à libération immédiate; voir [4 Posologie et administration](#)).
- Dépendance, abus et mésusage : KADIAN est associé à des risques de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage pouvant occasionner une surdose et la mort. Avant de prescrire KADIAN, les risques de chaque patient doivent être évalués et une surveillance régulière doit être effectuée auprès de tous les patients afin de repérer ces comportements ou états (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). Pour contrer le vol et le mésusage, KADIAN doit être entreposé en lieu sûr.
- Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE
Une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou entraînant la mort peut survenir avec l'emploi de KADIAN. Les enfants exposés in utero ou par le lait maternel sont à risque de présenter une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital à la naissance ou pendant l'allaitement. Il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients, en particulier durant l'instauration de KADIAN ou après une augmentation de la dose. Il faut donner aux patients l'instruction d'avaler les capsules de KADIAN entières ou d'en saupoudrer le contenu sur de la compote de pommes ou du pudding et d'avaler immédiatement sans mâcher. Le fait de couper, de casser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre KADIAN peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). De plus, il faut informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, notamment du risque de surdose fatale.
- Exposition accidentelle : La consommation accidentelle d'une seule dose de KADIAN peut causer, surtout chez les enfants, une surdose de morphine mortelle (voir [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#), afin d'obtenir les directives sur la façon adéquate de se débarrasser du produit).
- Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes : Une utilisation prolongée de KADIAN durant la grossesse risque d'entraîner un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes qui peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

- Interaction avec l'alcool : L'ingestion concomitante de KADIAN et d'alcool doit être évitée, car elle peut être associée à des effets additifs dangereux entraînant des lésions graves ou la mort (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).
- Risques de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Interactions avec d'autres dépresseurs du SNC \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).
 - Réserver la prescription concomitante de KADIAN et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
 - Limiter les doses et la durée au minimum requis.
 - Surveiller les patients pour détecter des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Il y a un risque d'effet indésirable fatal ou non fatal inhérent à toutes les doses d'opioïdes. Ce risque augmente avec l'augmentation de la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ou dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé de ne pas dépasser une dose de 90 mg de KADIAN. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de lui prescrire KADIAN, car la probabilité de présenter des effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur et du niveau de tolérance propre au patient. De plus, l'intensité de la douleur doit être évaluée de façon courante pour confirmer la dose appropriée et la nécessité de poursuivre l'utilisation de KADIAN (voir [4 Posologie et administration, Ajustement ou réduction de la dose](#)).
- KADIAN ne doit être utilisé que chez les patients non répondants ou intolérants aux autres options thérapeutiques (p. ex., les analgésiques non opioïdes) ou chez lesquels ces options ne permettent pas une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex., les opioïdes à libération immédiate).
- KADIAN doit être avalé en entier; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules de KADIAN peut causer la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les capsules de KADIAN doivent être administrées une fois par jour (toutes les 24 heures).

Pour déterminer la dose initiale de KADIAN, on devrait prendre en compte les facteurs suivants :

- i. la dose totale quotidienne, la puissance et les caractéristiques des analgésiques opioïdes précédents (p. ex., agonistes purs ou agonistes-antagonistes mixtes);
- ii. la fiabilité de l'estimation de la puissance relative du médicament, utilisée pour calculer la dose de morphine requise (les estimations de la puissance d'un médicament varient selon la voie

d'administration);

- iii. le degré de tolérance aux opioïdes;
- iv. l'état général et clinique du patient;
- v. le type et la gravité de la douleur.

Les besoins individuels varient considérablement selon la taille et le poids du patient, l'intensité de la douleur et les antécédents analgésiques du patient.

Les malades âgés de plus de 50 ans ont tendance à requérir des doses de morphine beaucoup plus faibles que des individus plus jeunes. Chez les personnes âgées ou affaiblies et chez celles qui présentent une insuffisance respiratoire ou une diminution significative de la fonction rénale, on réduira la dose initiale de moitié par rapport à la dose habituellement recommandée.

L'utilisation d'analgésiques opioïdes dans le soulagement de la douleur chronique, y compris la douleur causée par le cancer, ne devrait représenter qu'une partie de l'approche globale visant à traiter la douleur. Cette démarche doit comprendre également d'autres modes de traitement ou traitements médicamenteux, des mesures non médicamenteuses et un soutien psychosocial.

Si des effets opioïdes excessifs surviennent tôt dans l'intervalle entre les doses, on veillera à réduire la dose suivante. Si un tel ajustement conduit à une analgésie inadéquate, à savoir, si un accès de douleur transitoire se manifeste, on pourra donner une dose supplémentaire d'un analgésique à action brève. Si des accès de douleur transitoire surviennent de façon répétitive à la fin de chaque intervalle posologique, c'est généralement l'indication qu'il faut augmenter la dose et non la fréquence d'administration. Toutefois, on pourra si nécessaire administrer KADIAN plus fréquemment qu'aux 24 heures. L'intervalle entre les doses de KADIAN ne devrait pas être réduit en dessous de 12 heures. Avec l'expérience, on pourra faire des ajustements afin d'obtenir un équilibre approprié entre le soulagement de la douleur et les effets secondaires causés par les opioïdes.

Pour obtenir des renseignements essentiels sur les aspects importants du traitement de la douleur causée par le cancer, le lecteur pourra, s'il le désire, consulter les ouvrages de référence suivants :

Paice JA, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, vol. 34, no 27, 2016, p. 3 325-3 345.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. vol. 11, no 8, 2013, p. 992-1 022.

Compte tenu des propriétés d'action prolongée de KADIAN, l'augmentation des doses devrait généralement être espacée de 48 heures.

Lorsque l'ingestion se fait correctement, aucun cas de libération massive de médicament n'a été rapporté chez les patients recevant leur pleine dose quotidienne de morphine aux 24 h dans les diverses études portant sur l'état d'équilibre.

Utilisation de KADIAN comme analgésique opioïde initial : Il n'existe pas d'évaluation systématique de KADIAN en tant qu'analgésique opioïde initial dans le traitement de la douleur. Étant donné qu'il est parfois plus difficile d'effectuer l'ajustement posologique d'une préparation de morphine à libération contrôlée chez un patient, on conseille habituellement de commencer le traitement en utilisant une préparation à libération immédiate.

Pour les patients déjà traités par des opioïdes, on tiendra compte des recommandations posologiques suivantes :

Conversion à KADIAN à partir d'une préparation orale de morphine à libération immédiate : On peut administrer KADIAN en remplacement d'une préparation orale de morphine à libération immédiate. Les patients recevront la dose quotidienne totale de morphine sous forme de capsules de KADIAN, en suivant un schéma posologique toutes les 24 heures. La dose sera ensuite ajustée selon les besoins.

La première dose de KADIAN devrait être prise avec la dernière dose de tout médicament opioïde à libération immédiate, en raison du T_{max} prolongé observable après l'administration de KADIAN.

Conversion à KADIAN à partir d'une préparation orale de morphine à libération prolongée : On peut administrer KADIAN en remplacement d'une préparation orale de morphine à libération prolongée. Les patients recevront la dose quotidienne totale de morphine sous forme de capsules de KADIAN, en suivant un schéma posologique toutes les 24 heures, au moment prévu de la dose de morphine suivante.

Conversion à KADIAN à partir de morphine parentérale ou d'un autre opioïde parentéral ou oral : Si KADIAN est administré comme préparation orale initiale de morphine, on portera un soin particulier au processus de conversion. À cause de l'incertitude qui règne sur la variation entre les individus dans les estimations relatives de la puissance opioïde et de la tolérance croisée, les schémas posologiques initiaux devraient être prudents; en d'autres termes, on préférera une sous-estimation des besoins de morphine orale aux 24 heures à une surestimation de ces derniers. On procédera donc à une estimation prudente des doses initiales individuelles de KADIAN.

Les estimations de la puissance relative des opioïdes ne sont qu'approximatives et dépendent de la voie d'administration, des différences individuelles, et, possiblement, de l'affection médicale du patient.

Par conséquent, il est difficile de recommander une règle fixe pour effectuer une conversion directe à KADIAN chez les patients. Pour ce faire, les points suivants devront être pris en compte :

Rapport morphine parentérale/orale : Les estimations de la puissance de la morphine orale par rapport à la morphine parentérale varient. Certains spécialistes estiment qu'une dose de morphine orale

représentant seulement deux à trois fois la dose quotidienne de morphine parentérale serait suffisante pour un traitement de longue durée.

Substitution d'autres opioïdes parentéraux ou oraux à la morphine orale : En l'absence de données sur ce genre de substitutions analgésiques, il est impossible de faire des recommandations spécifiques. On conseille aux médecins de se référer à des données publiées sur la puissance relative, en gardant à l'esprit que de telles proportions ne sont qu'approximatives (voir Tableau 1). En général, il est plus sûr de sous-estimer la dose quotidienne de KADIAN requise et de se fier à l'administration d'un supplément ad hoc, en cas d'analgésie inadéquate.

Les rapports de conversion entre les opioïdes sont soumis à des variations des paramètres cinétiques qui dépendent de facteurs génétiques ou d'autres facteurs. Lorsque l'on passe d'un opioïde à un autre, il faut envisager de diminuer la dose calculée de 25 à 50 % pour réduire au minimum le risque de surdosage. On peut ensuite augmenter la dose, au besoin, pour atteindre la dose d'entretien appropriée.

Tableau 1 – Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïdes	Pour convertir à la dose de morphine orale équivalente	Pour convertir à partir d'une dose de morphine orale, multiplier par	DEM de 90 mg par jour ^b
Morphine	1	1	90 mg/j
Codéine	0,15	6,67	600 mg/j
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/j
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/j
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg/j
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	Les équivalences de doses avec la morphine ne sont pas établies de façon fiable		

*** La dose quotidienne maximale de tramadol est de 300 mg à 400 mg selon la formulation.

a. Adapté de l'édition 2017 des Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. McMaster University; 2017

b. DEM : dose équivalente de morphine

Conversion de KADIAN à d'autres préparations orales de morphine à libération contrôlée : KADIAN n'est pas bioéquivalent à d'autres préparations de morphine à libération contrôlée. La conversion de KADIAN à la même dose quotidienne d'autres préparations de morphine à libération contrôlée peut conduire à un changement initial dans l'état clinique du patient; une surveillance étroite du malade est recommandée.

Conversion de KADIAN à des opioïdes parentéraux : Lorsqu'on fait passer un patient de KADIAN à des opioïdes parentéraux, le mieux est de tenir pour acquis que la puissance parentérale est élevée par

rapport à la puissance orale. NOTEZ QU'IL S'AGIT DE LA STRATÉGIE OPPOSÉE À CELLE UTILISÉE LORSQUE LA CONVERSION SE FAIT D'UNE PRÉPARATION PARENTÉRALE À UNE PRÉPARATION ORALE. DANS LES DEUX CAS CEPENDANT, LE BUT EST D'ESTIMER LA NOUVELLE DOSE DE FAÇON PRUDENTE. Par exemple, pour estimer la dose de morphine requise sur 24 heures pour un usage par voie intramusculaire (IM), on pourrait utiliser une conversion de 1 mg de morphine IM pour chaque 6 mg de morphine sous forme de KADIAN. La dose IM de 24 heures devrait par conséquent être divisée par 6 et administrée toutes les 4 heures. Une telle approche est recommandée, car elle risque moins de causer une surdose. Toutefois, dans le cas d'un usage prolongé, l'expérience clinique indique que cette proportion est 2-3:1 et un ajustement posologique individuel est recommandé (p. ex., 20-30 mg de morphine orale ou rectale équivaut à 10 mg de morphine parentérale).

Les analgésiques opioïdes ne soulagent pas efficacement la douleur dysesthésique, les névralgies post-zostériennes, les douleurs lancinantes, les douleurs liées à l'activité, et certaines formes de maux de tête. Cela ne veut pas dire que les patients atteints de cancer avancé et souffrant de ce type de douleurs ne devraient pas être traités par des analgésiques opioïdes. Toutefois, il peut être nécessaire d'orienter ces malades en spécialité dès le début pour d'autres types de traitement de la douleur. Une douleur sans nociception ne répond généralement pas aux opioïdes.

Ajustement de la dose : L'ajustement de la dose est la clé du succès d'un traitement par la morphine. Une optimisation appropriée des doses basée sur le soulagement de la douleur individuelle doit viser l'administration régulière de la plus faible dose de morphine qui empêche le patient de souffrir en tout temps. Les ajustements posologiques doivent reposer sur la réponse clinique du patient. Chez certains, des doses plus élevées peuvent être justifiées pour couvrir des périodes d'activité physique.

En raison des propriétés de libération prolongée de KADIAN, on devrait généralement espacer ces ajustements posologiques de 48 heures. Si des augmentations de doses se révèlent nécessaires, elles doivent être proportionnellement plus importantes à une dose plus faible (en pourcentage de la dose précédente) que lorsqu'on ajuste une dose plus élevée.

Ajustement ou réduction de la dose : Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique tend à se produire avec l'administration prolongée d'opioïdes, y compris KADIAN. Des symptômes de sevrage (manque) peuvent apparaître à la suite d'un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausée, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, perturbation du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Pendant les deux ou trois premiers jours de soulagement efficace de la douleur, le patient peut somnoler ou dormir pendant des périodes prolongées. On risque d'interpréter à tort ces symptômes comme l'effet d'une dose excessive d'analgésique plutôt que comme le premier signe de soulagement chez un patient épuisé par la douleur. On maintiendra donc la dose pendant au moins trois jours avant une réduction éventuelle, à condition que la sédation ne soit pas excessive ou associée à un état d'instabilité et à des symptômes de confusion, et que l'activité respiratoire ainsi que les autres signes vitaux soient adéquats. Si une sédation excessive persiste, on en cherchera la ou les causes. Parmi les causes possibles, on peut

citer : prise concomitante de sédatifs, insuffisance hépatique ou rénale, insuffisance respiratoire exacerbée, administration d'une dose plus élevée que celle tolérée par un patient âgé ou patient plus gravement malade que l'on ne le croyait. Si une réduction de la dose s'avère nécessaire, on pourra l'augmenter de nouveau prudemment après deux ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée.

À la suite du soulagement efficace d'une douleur grave, on tentera périodiquement de réduire la dose de l'opioïde. Une diminution de la dose ou une interruption complète du traitement est réalisable dans le cas d'un changement physiologique ou de l'état mental du patient. Il faut sevrer progressivement les patients qui suivent un traitement prolongé s'ils n'ont plus besoin du médicament pour soulager leur douleur. Chez les patients adéquatement traités par analgésiques opioïdes et soumis à un sevrage progressif du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). La diminution progressive de la dose doit être personnalisée et réalisée sous supervision médicale.

Il faut informer le patient que réduire la dose d'opioïdes et/ou arrêter le traitement par les opioïdes diminue sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être réinstauré, le patient doit commencer par prendre la dose la plus faible et l'augmenter par la suite pour éviter une surdose.

Gériatrie (> 65 ans):

En général, la prudence est de mise lors du choix de la dose destinée à la population gériatrique. Il faut habituellement commencer par la dose la plus faible de la gamme posologique puisque, bien souvent, cette population de patients est atteinte d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, présente des affections concomitantes ou reçoit d'autres médicaments (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

4.2.1 Arrêt du traitement

Une interruption brusque ou une réduction rapide de la dose chez une personne physiquement dépendante aux opioïdes peut entraîner des symptômes de sevrage aigus et une douleur non contrôlée (voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#)). Ces symptômes peuvent inciter le patient à rechercher d'autres sources d'opioïdes licites ou illicites. Chez un patient physiquement dépendant, les opioïdes ne doivent pas être interrompus de façon abrupte, mais plutôt retirés progressivement par une réduction lente de la dose. Les facteurs à considérer lors de la décision d'interrompre le traitement ou d'en réduire la dose comprennent la posologie et la durée du traitement par un opioïde, le type de douleur traité ainsi que les caractéristiques physiques et psychologiques du patient. Une approche multimodale de la prise en charge de la douleur devrait être mise en place avant d'amorcer une réduction progressive du traitement par un analgésique opioïde. Pendant la période de réduction de la dose, les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier et bénéficier d'un soutien pour gérer toute augmentation de la douleur, toute détresse psychologique ou tout symptôme de sevrage.

Il n'existe aucun calendrier de réduction standard qui convienne à tous les patients; un plan individualisé est nécessaire. En général, la réduction de la dose ne devrait pas dépasser 10 % à 25 % toutes les 2 à 4 semaines. Si le patient éprouve une augmentation de la douleur ou des symptômes de sevrage aigus, il

peut être nécessaire de revenir à la dose précédente et de la maintenir jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise, avant de poursuivre avec une réduction plus graduelle.

Lors de l'arrêt des opioïdes chez des patients chez qui un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est soupçonné, il est recommandé d'envisager un traitement pharmacologique de la dépendance et/ou une orientation vers un spécialiste.

Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde et/ou l'arrêt de traitement par un opioïde réduiront 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.

4.4 Administration

KADIAN doit être avalé entier; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules de KADIAN peut causer la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Pour les patients ayant de la difficulté à avaler, on peut ouvrir les capsules de KADIAN et administrer les granules à libération prolongée de la façon suivante :

Saupoudrer les granules en petite quantité sur des aliments de consistance molle (yogourt, compote de pommes ou confiture). Le mélange devra être pris dans les 30 minutes qui suivent. On ne doit ni mâcher ni écraser les granules, et le patient doit se rincer la bouche, afin de s'assurer que tous les granules ont bien été avalés.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il faut sauter la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps. Si plusieurs doses sont oubliées, les patients doivent communiquer avec leur médecin.

5 Surdose

Symptômes : Une surdose grave de morphine peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême progressant vers un état de stupeur ou le coma, des étourdissements, une confusion, une pneumonie par aspiration, une rhabdomyolyse évoluant en insuffisance rénale, une hypotonie, une peau moite et froide, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, une hypoglycémie, la construction des pupilles, et parfois de la bradycardie et de l'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 : Il convient tout d'abord de procéder au rétablissement des voies aériennes supérieures du patient et à la mise en place d'une ventilation assistée ou contrôlée. Un antagoniste pur des opioïdes, le

chlorhydrate de naloxone, est un antidote spécifique de la dépression respiratoire causée par une surdose d'opioïdes. On devrait administrer de la naloxone. Toutefois, étant donné la brièveté relative de son action, on surveillera attentivement le patient jusqu'à ce que la respiration spontanée soit rétablie de façon certaine. KADIAN continuera à se libérer et à s'ajouter à la charge de morphine sur des périodes plus longues que l'action d'une dose unique d'un antagoniste, et l'on modifiera le traitement du surdosage de morphine en conséquence. Si la réponse à la naloxone est sous-optimale ou n'est pas soutenue, on pourra administrer de la naloxone additionnelle au besoin, afin de maintenir la vigilance du patient et sa fonction respiratoire. On ne dispose pas d'information sur la dose cumulative de naloxone susceptible d'être administrée en toute sécurité.

On ne devrait pas administrer de naloxone en l'absence de dépression respiratoire ou circulatoire cliniquement significative secondaire à un surdosage de morphine. La naloxone devrait être administrée avec prudence aux personnes qui présentent une dépendance physique connue ou soupçonnée à KADIAN. Le cas échéant, un renversement soudain ou complet des effets opioïdes risque de précipiter l'apparition d'un syndrome aigu de sevrage, dont la gravité dépendra du degré de dépendance physique et de la dose de l'antagoniste administré. S'il s'avère nécessaire de traiter une dépression respiratoire grave chez un patient physiquement dépendant, on administrera l'antagoniste avec une extrême prudence et à des doses inférieures aux doses usuelles de l'antagoniste.

Des mesures de soutien (incluant l'oxygène, les vasopresseurs) devraient être utilisées tel qu'indiqué dans le traitement du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire qui accompagnent une dose excessive. L'arrêt cardiaque ou l'arythmie peuvent nécessiter un massage cardiaque ou la défibrillation.

Une aspiration gastrique peut s'avérer nécessaire, car elle peut être utile pour enlever toute quantité de médicament non absorbé par l'organisme, surtout s'il y a eu administration d'une préparation à libération prolongée.

La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais en raison de la grande variation de sensibilité aux opioïdes existant d'un individu à l'autre, il est difficile d'évaluer la dose exacte d'un opioïde, quel qu'il soit, qui est toxique ou létale. Les effets toxiques de la morphine ont tendance à être masqués par la présence de douleur ou par la tolérance. On sait que des patients recevant un traitement prolongé par la morphine ont pris plus de 3 000 mg/jour sans pour autant présenter d'effets toxiques apparents.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--------------------------------------	----------------------------

Orale	comprimés de 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg	Phtalate de diéthyl, éthylcellulose N-50, gélatine, hypromellose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) type A, polyéthylène glycol 6000 (macrogol 6000), talc, sphères de sucre et encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, colorant E172 (oxyde de fer noir), hydroxyde de potassium, propylène glycol et gomme laque.
-------	--	---

Les capsules de KADIAN contiennent des granules blanc crème à brun clair d'hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à libération prolongée enrobés de polymère, et sont offertes en cinq teneurs :

- **Hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à 10 mg** : Capsule de taille 4, coiffe transparente portant l'inscription K10 et corps transparent portant une bande noire. Présenté dans un flacon de plastique blanc contenant 100 capsules.
- **Hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à 20 mg** : Capsule de taille 4, coiffe transparente portant l'inscription K20 et corps transparent portant deux bandes noires. Présenté dans un flacon de plastique blanc contenant 100 capsules.
- **Hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à 50 mg** : Capsule de taille 2, coiffe transparente portant l'inscription K50 et corps transparent portant trois bandes noires. Présenté dans un flacon de plastique blanc contenant 100 capsules.
- **Hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à 100 mg** : Capsule de taille 0, coiffe transparente portant l'inscription K100 et corps transparent portant quatre bandes noires. Présenté dans un flacon de plastique blanc contenant 50 capsules.
- **Hémisulfate de morphine 2,5-hydraté à 200 mg** : Capsule de taille 000, coiffe transparente portant l'inscription K200 et corps transparent sans inscription. Présenté dans des flacons de plastique blanc contenant 50 capsules et 100 capsules, respectivement.

7 Mises en garde et précautions

Voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

Le sulfate de morphine, un opioïde synthétique, est une substance contrôlée inscrite à l'annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRCDAS). Des mesures de sécurité appropriées doivent être mises en place pour protéger les stocks de morphine contre le détournement.

KADIAN est destiné à l'usage des patients qui nécessitent plusieurs jours de traitement continu par un analgésique opioïde puissant.

Comme avec tout médicament opioïde puissant, il est de la plus haute importance d'ajuster individuellement le schéma posologique de KADIAN, en tenant compte des traitements analgésiques

antérieurs du patient. Bien qu'il soit impossible de donner la liste de tous les facteurs qui entrent dans le choix de la dose initiale de KADIAN, on veillera à respecter les points énumérés dans la section [4 Posologie et administration](#).

Appareil cardiovasculaire

Effet hypotenseur

Comme tous les analgésiques opioïdes, KADIAN peut provoquer une hypotension grave chez un individu dont la capacité à maintenir une pression artérielle suffisante est déjà compromise par un volume sanguin réduit, ou par l'administration concomitante de médicaments comme des phénothiazines ou des anesthésiques généraux (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)). Chez les patients ambulatoires, KADIAN peut provoquer une hypotension orthostatique.

Comme tous les analgésiques opioïdes, KADIAN doit être administré avec prudence aux patients en choc circulatoire, car la vasodilatation produite par le médicament peut réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

Appareil digestif

Troubles gastro-intestinaux

Des cas de dysfonction œsophagienne induite par les opioïdes ont été rapportés dans des publications scientifiques chez des patients prenant des opioïdes à long terme. Des cas ont également été signalés après la commercialisation, avec une apparition des symptômes survenant dans les semaines ou les mois suivant l'instauration du traitement opioïde. Les symptômes œsophagiens les plus fréquemment observés sont la dysphagie, le reflux gastro-œsophagien et la douleur thoracique. Les patients présentaient des résultats de manométrie œsophagienne haute révélant des anomalies spastiques et/ou obstructives.

Motilité gastro-intestinale

KADIAN ne doit pas être administré à des patients souffrant d'obstruction gastro-intestinale, particulièrement d'iléus paralytique, car le produit risque de demeurer dans l'estomac pendant une période prolongée et d'être ensuite libéré sous forme de bolus de morphine lorsque la motilité normale est rétablie.

Comme c'est le cas avec toutes les autres formes solides de morphine, la diarrhée peut diminuer l'absorption de la morphine.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou entraînant la mort ont été signalés avec l'emploi des opioïdes, même lorsque ces opioïdes sont utilisés selon les recommandations. Lorsqu'elle n'est pas diagnostiquée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire liée à l'usage d'opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La rétention de gaz carbonique (CO₂) découlant de la dépression respiratoire liée aux opioïdes peut exacerber l'effet sédatif de ces mêmes opioïdes.

Même si une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou entraînant la mort peut survenir en tout temps lors de la prise de KADIAN, le risque s'avère plus important à l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. De ce fait, il faut surveiller étroitement les signes de dépression respiratoire chez les patients durant l'instauration de KADIAN ou après une augmentation de la dose.

Afin de réduire le risque de dépression respiratoire, il est impératif de sélectionner et d'ajuster correctement la dose de KADIAN (voir [4 Posologie et administration](#)). Lorsque KADIAN est substitué à un autre opioïde, choisir une dose trop élevée lors de la conversion peut se solder par une surdose mortelle dès la première administration.

Apnée du sommeil

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

Syndrome thoracique aigu chez les patients atteints de déranocytose

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

Conduite et utilisation de machines

La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

La morphine peut affaiblir les capacités mentales ou physiques nécessaires à certaines activités potentiellement dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. Il faut donc mettre les patients en garde. Les patients doivent également être avertis des effets additifs de la morphine prise en association avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les sédatifs-hypnotiques et l'alcool (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Considérations périopératoires

Chordotomie

Les patients chez qui une chordotomie ou un autre type d'interruption des voies de transmission de la douleur est prévue ne doivent pas recevoir KADIAN dans les 24 heures suivant l'intervention.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de KADIAN peut entraîner l'apparition d'une tolérance, d'une dépendance physique et d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO), et il existe une possibilité d'apparition d'une psychodépendance.

La dépendance physique et la tolérance témoignent de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition prolongée à un opiacé et se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. Puisqu'une tolérance et une psychodépendance peuvent se développer à la suite d'une administration répétée d'opioïdes, ces signes ne peuvent prouver en eux-mêmes la présence d'un abus ou d'une toxicomanie.

L'abus ou le mésusage de la morphine peut entraîner une surdose et/ou la mort. Le risque de développer un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à l'usage de substances (y compris un trouble lié à la consommation d'alcool), chez les personnes qui consomment actuellement du tabac ou chez celles ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par exemple, dépression majeure, troubles anxieux et troubles de la personnalité).

Il faut surveiller les patients pour détecter les signes de comportements de recherche de médicaments (par exemple, demandes de renouvellement trop précoces). Cela comprend l'examen de l'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines). Chez les patients présentant des signes et symptômes de trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO), il est recommandé d'envisager une orientation vers un spécialiste en toxicomanie.

Si le traitement de la dépendance physique s'avère nécessaire chez des patients qui prennent KADIAN, une désintoxication peut être effectuée par une réduction graduelle de la posologie. Les troubles gastro-intestinaux et la déshydratation doivent recevoir un traitement approprié.

Il faut sevrer progressivement les patients qui suivent un traitement prolongé s'ils n'ont plus besoin du médicament pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se produire à l'arrêt brusque de la morphinothérapie ou à l'administration d'un antagoniste des opioïdes (Voir [4 Posologie et administration, Ajustement ou réduction de la dose.](#)) Parmi les symptômes qui peuvent être associés au sevrage brusque d'un analgésique opioïde figurent les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausée, nervosité ou agitation, anxiété, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, perturbation du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Un arrêt brusque ou une réduction soudaine de la dose après un usage prolongé peuvent provoquer des symptômes de sevrage. Le syndrome de sevrage aux agonistes opioïdes se manifeste au cours des 24 premières heures par certains ou tous les symptômes suivants : agitation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, chair de poule, sommeil agité ou « yen sleep » et mydriase. Ces symptômes augmentent souvent en gravité et, au cours des 72 heures suivantes, peuvent s'accompagner des autres symptômes suivants d'intensité croissante : irritabilité, anxiété, faiblesse, mouvements brefs et saccadés, spasmes musculaires, mouvements de coups de pied, mal de dos intense, douleurs à l'abdomen et aux jambes, crampes abdominales et musculaires, bouffées de chaleur, sensation de froid, insomnie,

nausées, anorexie, vomissements, spasmes intestinaux, diarrhée, coryza et éternuements à répétition, ainsi que d'une élévation de la température du corps, de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et du rythme cardiaque. À cause d'une perte excessive de liquides provoquée par la transpiration abondante, les vomissements et la diarrhée, on observe généralement une perte marquée de poids, une déshydratation, une cétose ainsi que des troubles de l'équilibre acido-basique. Un collapsus cardiovasculaire peut se produire. Les symptômes les plus évidents disparaissent en 5 à 14 jours sans traitement. Il semble toutefois y avoir une phase de sevrage secondaire ou prolongé pouvant aller de 2 à 6 mois, qui se caractérise par de l'insomnie, de l'irritabilité et des douleurs musculaires.

Avec une administration répétée de morphine, une tolérance, faisant que des doses de plus en plus fortes sont requises pour produire le même degré d'analgésie, peut se développer. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de KADIAN afin de maintenir un soulagement adéquat de la douleur (voir [4 Posologie et administration](#)).

Toxicomanie, abus et mésusage :

KADIAN est associé à des risques d'abus et de mésusage pouvant conduire à une surdose ou à la mort. Par conséquent, KADIAN doit être prescrit et utilisé avec prudence.

Avant de prescrire des opioïdes, une évaluation des risques cliniques de dépendance et d'abus doit être réalisée auprès des patients. Tous les patients traités par des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de repérer tout signe de mésusage ou d'abus.

Les opioïdes, tels que KADIAN, doivent être utilisés avec vigilance chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool, de drogues et de médicaments sous ordonnance, ainsi que d'autres troubles de santé mentale, y compris, mais sans s'y limiter, la dépression majeure et l'anxiété. Cependant, ce risque d'abus, de dépendance et de mésusage ne doit pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être plus à risque de devenir dépendants à KADIAN, à moins de faire preuve d'une prudence et d'une vigilance extrêmes dans son utilisation.

Fonction rénale

Patients atteints d'insuffisance rénale grave

La morphine doit être administrée avec prudence et à une dose réduite aux patients présentant une insuffisance rénale grave.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Patients présentant une insuffisance hépatique

La morphine doit être administrée avec prudence et à une dose réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Santé reproductive

- **Fonction sexuelle/Fertilité**

L'utilisation d'opioïdes à long terme peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, une dysfonction érectile, ou une infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés en association avec l'utilisation d'opioïdes, plus souvent après une utilisation pour une durée supérieure à un mois. Le tableau clinique de l'insuffisance surrénalienne peut comprendre des symptômes et des signes non spécifiques, notamment les suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et pression artérielle faible. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic par des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter par des doses physiologiques de corticostéroïdes (corticothérapie substitutive). Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. D'autres opioïdes peuvent être essayés, car des cas ont été rapportés où un autre opioïde était utilisé sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier des opioïdes en particulier qui seraient plus susceptibles d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Système nerveux

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

KADIAN doit être utilisé avec prudence et à dose réduite lors de son administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, de la gabapentine, de la prégabaline, du baclofène, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès peuvent résulter de cet usage concomitant. Lorsque de telles associations sont envisagées, une réduction substantielle de la dose de l'un ou des deux agents doit être considérée et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. KADIAN ne doit pas être ingéré avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement aux analgésiques opioïdes employés seuls. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à ce qu'un risque similaire soit associé à l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)). Si l'on prend la décision de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire les doses efficaces les plus faibles pour les durées les plus courtes d'utilisation concomitante. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose

initiale de benzodiazépine ou d'autre dépresseur du SNC plus faible que celle qui serait indiquée en l'absence d'un traitement préexistant par opioïde et ajuster la dose selon la réponse clinique. Si un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde et ajuster la dose selon la réponse clinique. Surveiller les patients étroitement pour détecter des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez à la fois les patients et les aidants du risque de dépression respiratoire et de sédation lorsque KADIAN est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et des drogues illicites). Informez les patients qu'ils ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC aient été déterminés. Évaluez chez les patients le risque de troubles de consommation de substances, y compris d'abus et de mésusage des opioïdes, et les avertissez du risque de surdose et de mortalité associée à l'utilisation de dépresseurs du SNC supplémentaires, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

KADIAN ne doit pas être ingéré avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [2 Contre-indications](#) et [8 Effets indésirables, Sédation](#), et [9 Interactions médicamenteuses](#)).

La douleur grave a un effet antagoniste sur les effets subjectifs et dépresseurs respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir manifestes.

Blessure à la tête et élévation de la pression intracrânienne

Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine avec rétention de gaz carbonique et élévation secondaire de la pression du liquide céphalorachidien peuvent être considérablement accentués en présence d'une blessure à la tête, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne déjà élevée. La morphine produit des effets qui peuvent masquer les signes neurologiques d'élévations subséquentes de la pression chez les patients atteints d'une blessure à la tête. De ce fait, KADIAN est contre-indiqué chez les patients présentant une grave dépression du SNC, une élévation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou une blessure à la tête (voir [2 Contre-indications](#)).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes durant la grossesse risque d'entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, celui constaté chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes se définit comme suit : irritabilité, hyperactivité, cycles de sommeil anormaux, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de gain de poids. Le moment d'apparition, la durée et la gravité du syndrome varient en fonction de l'opioïde utilisé, de sa durée d'utilisation, du moment de la dernière prise par la mère ainsi que de la quantité administrée et de la vitesse d'élimination du produit par le nouveau-né.

L'emploi de KADIAN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 Contre-indications](#)).

Utilisation chez les patients présentant des troubles convulsifs ou épileptiques

Le sulfate de morphine contenu dans KADIAN peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs, et peut induire ou aggraver des crises d'épilepsie dans certains contextes cliniques. Par conséquent, KADIAN ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir [2 Contre-indications](#)).

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie liée aux opioïdes consiste en une augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie liée aux opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas d'hyperalgésie induite par les opioïdes soupçonnée, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique

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

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

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

Si un traitement concomitant par KADIAN et un agent sérotoninergique est cliniquement requis, on recommande une observation étroite du patient, surtout lors de l'instauration du traitement et des augmentations de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

7.1 Populations particulières

Groupes vulnérables

KADIAN doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients affaiblis; les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave ou une fonction pulmonaire altérée; les patients atteints de la maladie d'Addison; de myxoédème; d'hypothyroïdie; d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) ; [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

7.1.1 Grossesse

Aucune étude portant sur l'action de la morphine sur la reproduction animale n'a été effectuée. On ignore si l'administration de morphine durant la grossesse risque de causer des lésions au fœtus ou d'affecter la fertilité chez l'humain.

L'utilisation prolongée d'opioïdes durant la grossesse risque d'entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, celui constaté chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital (voir [7 Mises en garde et précautions, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#)).

L'emploi de KADIAN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 Contre-indications](#)).

7.1.2 Allaitement

Travail, accouchement et allaitement

KADIAN est contre-indiqué pendant le travail, l'accouchement, la grossesse et l'allaitement. Le sulfate de morphine peut traverser la barrière placentaire et est aussi excrété dans le lait maternel. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut se produire chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. Il faut avoir à sa disposition immédiate de la naloxone, un médicament qui contre les effets des opioïdes, lorsque KADIAN est utilisé dans cette population.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants < 18 ans : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (< 65 ans) :

KADIAN doit être administré avec précaution et à doses réduites chez les patients âgés (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) ; [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables causés par la morphine sont essentiellement les mêmes que ceux que l'on observe avec les autres analgésiques opioïdes oraux et parentéraux. Ils comprennent les risques majeurs suivants : dépression respiratoire, apnée et à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, choc et arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : constipation, étourdissements, dysphorie, euphorie, sensation d'avoir la tête qui tourne, nausée, sédation, transpiration et vomissements.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sédation :

La plupart des patients recevant de la morphine éprouvent d'abord une sensation de somnolence. Cet effet disparaît habituellement au bout de trois à cinq jours et n'est pas inquiétant à moins qu'il ne soit excessif ou ne s'accompagne d'instabilité ou de confusion. Une sédation excessive ou persistante devrait être suivie de près. Les facteurs à considérer sont les médicaments sédatifs concomitants, la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, une insuffisance respiratoire exacerbée, la tolérance à la dose utilisée surtout chez les patients âgés, la gravité de la maladie et l'état général du patient. Si après une réduction de la dose de KADIAN la douleur n'est pas contrôlée de façon adéquate, on augmentera de nouveau prudemment la dose après quelques jours.

Étourdissements et instabilité :

Ces symptômes peuvent être associés à une hypotension orthostatique provoquée par la morphine, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis. On prendra soin d'ajuster la posologie selon les besoins individuels, mais à cause de la clairance réduite, la posologie peut s'avérer plus faible chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Nausées et vomissements :

Les nausées et les vomissements sont courants après l'administration de doses uniques de morphine, mais peuvent également constituer un des premiers effets indésirables d'un traitement régulier aux opioïdes. La prescription d'un antiémétique adéquat devrait être envisagée. La fréquence des nausées et des vomissements diminue généralement en l'espace d'une semaine environ, mais peut persister à cause d'une stase gastrique provoquée par les opioïdes.

Constipation :

La plupart des patients présentent une constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes de façon prolongée. Certains patients, particulièrement les patients âgés, affaiblis ou alités, peuvent présenter un fécalome. Les patients doivent être avertis en conséquence et les laxatifs, émoullients et autres traitements appropriés doivent être entrepris au début d'un traitement aux opioïdes.

Effets cardiovasculaires :

- Bradycardie
- Frissons
- Évanouissement
- Bouffées vasomotrices

- Hypertension
- Hypotension
- Palpitations
- Syncope
- Tachycardie

Effets sur le système nerveux central (SNC) :

- Agitation
- Altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sentiments de flottement)
- Symptômes de confusion et, occasionnellement, hallucinations
- Désorientation
- Étourdissements
- Dysphorie
- Dyspnée
- Euphorie
- Maux de tête
- Hypothermie
- Augmentation de la pression intracrânienne
- Insomnie
- Rigidité musculaire
- Paresthésie
- Convulsions
- Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique
- Tremblements
- Manque de coordination des mouvements musculaires
- Faiblesse

Effets gastro-intestinaux :

- Anorexie
- Colique biliaire
- Colique
- Constipation
- Bouche sèche
- Laryngospasme
- Altérations du goût

Effets génito-urinaires :

- Réduction de la libido ou de la vigueur sexuelle
- Rétention urinaire ou retard mictionnel

Effets endocriniens :

- Déficit androgénique
- Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique caractérisé par une hyponatrémie secondaire à la diminution de l'excrétion d'eau libre peut survenir (la surveillance des électrolytes peut être nécessaire).

Perturbations de la vision :

- Vision trouble
- Diplopie
- Myosis
- Nystagmus

Effets dermatologiques :

- Diaphorèse
- Œdème
- Autres éruptions cutanées
- Prurit
- Urticaire

Syndrome de sevrage (manque) :

L'usage prolongé d'analgésiques opioïdes peut entraîner le développement d'une dépendance physique. Un syndrome de manque peut être précipité si l'on interrompt brusquement l'administration d'opioïdes ou que l'on administre des antagonistes des médicaments opioïdes.

Les symptômes de sevrage qui peuvent être observés après une interruption de l'usage de l'opioïde comprennent notamment : courbatures, diarrhée, piloérection, anorexie, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, colique abdominale, nausées, perturbation du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration et des bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexplicée. Avec des ajustements appropriés de la posologie et un retrait graduel, ces symptômes sont généralement légers.

Déficit androgénique :

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant un déficit androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques, liés au mode de vie et psychologiques qui peuvent influencer les taux des hormones gonadiques n'ont pas été contrôlés de façon adéquate dans les études menées à ce jour. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent être soumis à des examens de laboratoire.

Troubles gastro-intestinaux :

Des cas de dysfonction œsophagienne induite par les opioïdes, confirmés par des résultats de manométrie, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement opioïde à long terme, et dans certains cas, les symptômes sont survenus dans les semaines ou les mois suivant le début du traitement. Les symptômes œsophagiens les plus fréquemment observés comprennent la dysphagie, le reflux gastro-œsophagien et la douleur thoracique.

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients prenant des opioïdes. La plupart des signalements concernaient des patients présentant au moins un facteur de risque prédisposant (par exemple, le diabète).

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) – Il existe un risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde et de coma. La morphine doit être administrée avec une grande prudence et à une dose réduite aux patients recevant simultanément d'autres dépresseurs du système nerveux central, y compris les sédatifs, les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines et autres tranquillisants. La prise concomitante de KADIAN et d'alcool est contre-indiquée, car elle peut entraîner une augmentation rapide des concentrations plasmatiques d'opioïdes, ce qui peut être fatal, même chez les patients tolérants aux opioïdes (voir [2 Contre-indications](#), [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) – L'utilisation concomitante d'IMAO intensifie les effets des médicaments opioïdes comme la morphine, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire pouvant progresser vers le coma. La morphine est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement (voir [2 Contre-indications](#), [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'utilisation concomitante d'IMAO intensifie les effets des médicaments opioïdes comme la morphine, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire pouvant progresser vers le coma. La morphine est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante de KADIAN et d'alcool doit être évitée (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	É	On a rapporté des cas de confusion et de dépression respiratoire grave chez les patients en hémodialyse auxquels on avait administré de la morphine et de la cimétidine.	
Dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)	É	Risque de dépression respiratoire, d'hypotension et de sédation profonde ou de coma.	La morphine doit être utilisée avec une grande prudence et à des doses réduites chez les patients qui reçoivent en même temps d'autres dépresseurs du système nerveux central incluant des sédatifs, des hypnotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants. L'ingestion concomitante de KADIAN et d'alcool est contre-indiquée, car elle peut entraîner une augmentation rapide des

			concentrations plasmatiques de cet opiacé pouvant être mortelle, même chez les patients tolérants aux opioïdes. Lorsqu'un traitement combiné est envisagé, la posologie de l'un des agents ou des deux devrait être réduite.
Diurétiques	É	La morphine réduit l'efficacité des diurétiques en induisant la libération de l'hormone antidiurétique. La morphine peut également conduire à une rétention urinaire aiguë en causant des spasmes du sphincter de la vessie, particulièrement chez les hommes atteints de prostatisme.	
Analgésiques opioïdes à activité mixte agoniste-antagoniste	T	Les analgésiques à activité mixte agoniste-antagoniste peuvent réduire l'effet analgésique ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage.	Les analgésiques opioïdes à activité mixte agoniste-antagoniste (p. ex., pentazocine et buprénorphine) NE devraient PAS être administrés aux patients ayant reçu ou recevant un traitement comprenant un analgésique agoniste opioïde pur.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	É	L'utilisation concomitante des IMAO et d'autres médicaments opioïdes comme la morphine peut causer de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire importante pouvant parfois conduire au coma.	La morphine ne devrait pas être administrée aux patients prenant des IMAO, ou au cours des 14 jours suivant la cessation d'un tel traitement.
Relaxants musculaires	É	La morphine peut augmenter l'action de blocage neuromusculaire des relaxants musculaires et aggraver par le fait même la dépression respiratoire.	
Rifampicine	É	La rifampicine peut réduire les concentrations plasmatiques de morphine.	L'effet analgésique de la morphine doit être surveillé et la posologie ajustée pendant et

			après le traitement par la rifampicine.
Agents sérotoninergiques (notamment ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques, IMAO et d'autres médicaments utilisés en psychiatrie [amoxapine, maprotiline, néfazodone, trazodone, buspirone, vilazodone, mirtazapine et lithium], antimigraineux [agonistes 5-HT ₁], antiémétiques [ondansétron, granisétron, dolasétron, palonosétron] et autres médicaments sérotoninergiques [y compris du dextrométhorphan, linézolide, cyclobenzaprine, bleu de méthylène, millepertuis, tryptophane]).	É	<p>L'administration concomitante de sulfate de morphine et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection menaçant potentiellement le pronostic vital (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux). Cela peut se produire à des doses dans l'éventail des doses recommandées.</p> <p>Les symptômes de syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des changements de l'état mental, comme une agitation, des hallucinations ou un coma; une instabilité du système nerveux autonome comme une tachycardie, une pression artérielle labile ou une hyperthermie et des anomalies neurologiques comme une hyperréflexie, un manque de coordination ou une rigidité. Les symptômes apparaissent généralement après quelques heures à quelques jours d'utilisation concomitante, mais peuvent apparaître plus tard, particulièrement après une augmentation de la dose.</p>	<p>Si l'utilisation concomitante de morphine et d'un médicament sérotoninergique est justifiée, le patient doit être observé pour détecter des symptômes de syndrome sérotoninergique, particulièrement à l'instauration du traitement et lorsque les doses sont augmentées.</p> <p>Le traitement par des opioïdes et/ou des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si un syndrome sérotoninergique est soupçonné, et le patient doit recevoir immédiatement une attention médicale.</p>

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de KADIAN avec de la nourriture n'a aucun effet significatif sur sa biodisponibilité.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Les données in vitro indiquent que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourrait induire le cytochrome P450 3A4. Il existe donc une possibilité théorique que les concentrations plasmatiques de morphine diminuent lors de l'administration concomitante de millepertuis et augmentent à l'arrêt de celui-ci.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La morphine est un agoniste opiacé. Son principal effet pharmacologique se manifeste sur le SNC et les intestins. La morphine interagit comme un agoniste sur les sites de liaison des certains récepteurs et elle exerce un effet plus puissant sur le récepteur mu, ou μ (situé dans les régions de modulation de la douleur du SNC), que sur le récepteur kappa, ou κ (situé dans les couches profondes du cortex cérébral). L'activité agoniste sur les récepteurs μ ou κ peut entraîner une analgésie, un myosis et/ou une baisse de la température de l'organisme. Les agonistes des opiacés agissent sur plusieurs sites du système nerveux central. Cette action fait intervenir plusieurs systèmes de neurotransmetteurs pour produire une analgésie, selon un processus précis qui n'a pas été entièrement élucidé. L'activité agoniste des opiacés ne modifie pas le seuil ou la réactivité des terminaisons nerveuses afférentes aux stimuli nocifs et la conduction de l'influx le long des nerfs périphériques. Par contre, les médicaments modifient la perception de la douleur au niveau de la moelle épinière et aux niveaux plus élevés du système nerveux central. La réponse émotionnelle du patient à la douleur est également modifiée.

La morphine est un analgésique opioïde qui exerce une action agoniste sur certains récepteurs opioïdes saturables dans le SNC ainsi que dans d'autres tissus. Chez l'humain, la morphine produit divers effets pharmacologiques, qui comprennent l'analgésie, la suppression du réflexe de la toux, une dépression respiratoire provoquée par une diminution de la réponse du centre respiratoire au gaz carbonique, des nausées et des vomissements par stimulation directe de la zone gâchette des chimiorécepteurs, des changements d'humeur incluant l'euphorie et la dysphorie, la sédation, une obnubilation, des modifications du système endocrinien et du système nerveux autonome, ainsi qu'une baisse de la motilité gastro-intestinale provoquant la constipation.

10.2 Pharmacodynamie

L'activité agoniste des opiacés sur le SNC provoque la suppression du réflexe de la toux, une dépression respiratoire, de la somnolence, la sédation, des changements d'humeur, de l'euphorie, de la dysphorie, une obnubilation, des nausées, des vomissements et des modifications de l'EEG en plus de l'analgésie. L'anesthésie résulte d'un dosage accru par rapport aux doses habituelles d'analgésique. La morphine entraîne la dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Il en résulte une diminution de la sensibilité et de la réactivité à l'augmentation de la tension du dioxyde de carbone dans le sérum (PCO_2). La morphine diminue les sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, et ralentit la digestion. L'effet précis des doses cliniques d'agonistes d'opiacés sur le tonus des muscles lisses des voies digestives est controversé, mais le résultat ultime est la constipation. La morphine augmente le tonus des muscles lisses dans la partie antrale de l'estomac, l'intestin grêle (notamment le duodénum), le gros intestin, les sphincters et les voies biliaires et urinaires. Des spasmes

(en particulier du sphincter d'Oddi) et une augmentation de la pression des voies biliaires peuvent également se produire.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'administration de la morphine par voie orale permet d'obtenir une bonne absorption. La morphine est rapidement absorbée par les voies gastro-intestinales, la muqueuse nasale et les poumons après des injections sous-cutanées (SC) et intramusculaires (IM). Administrée par voie orale, la morphine subit un métabolisme de « premier passage » intensif, mais variable et seulement 40 % environ de la dose administrée atteint le compartiment central.

Après administration par voie orale, l'étendue de l'absorption (ASC) normalisée à la dose de morphine de KADIAN est semblable à celle obtenue à partir des solutions de morphine. Toutefois, la vitesse d'absorption de la morphine de KADIAN est nettement plus lente.

Chez 30 sujets de sexe masculin en bonne santé, l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de KADIAN a donné une concentration plasmatique maximale moyenne de morphine de 8,1 ng/mL (C_{max}) à 8,5 heures (T_{max}). L'étendue de l'absorption n'a pas été affectée par la nourriture, mais le T_{max} a été légèrement retardé à 10 heures. Cela n'est cependant pas considéré comme cliniquement significatif. KADIAN peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Il est distribué, par ordre décroissant de concentration, dans les muscles du squelette, les reins, le foie, les voies intestinales, les poumons, la rate et le cerveau. Il traverse facilement la barrière placentaire et peut se retrouver en petites quantités dans le lait des femmes qui allaitent. Environ 30 à 35 % de la morphine se lie aux protéines de façon réversible.

Lorsqu'on donne KADIAN selon un schéma posologique fixe, l'état d'équilibre du médicament est atteint dans les deux jours environ.

On a étudié les caractéristiques pharmacocinétiques de KADIAN administré une fois par jour, sur une période de 7 jours, auprès de 24 patients souffrant de douleurs cancéreuses chroniques modérées à intenses nécessitant une analgésie opioïde. Les valeurs pharmacocinétiques moyennes ont été calculées à partir des concentrations à l'état d'équilibre de la morphine dans le plasma et ajustées à la dose de 100 mg :

Paramètre	Moyenne ± É.T.
C_{max} (ng/mL)	37,3 ± 14,0
T_{max} (h)	10,3 ± 3,3

Paramètre	Moyenne ± É.T.
ASC (ng.h/mL)	501 ± 193
C _{min} (ng/mL)	9,9 ± 5,2
T ≥ 0,75 C _{max} (h)	6,0 ± 3,0

C_{max} = concentration maximale de morphine observée dans le plasma
T_{max} = temps pour atteindre la C_{max}
ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps
C_{min} = concentration plasmatique minimale de morphine
T ≥ 0,75 C_{max} = temps pendant lequel la concentration plasmatique de morphine est supérieure ou égale à 75 % de la C_{max}

Métabolisme

Le métabolisme de la morphine se produit principalement dans le foie. Le médicament se conjugue à l'acide glucuronique dans le groupe 3-hydroxyle et peut aussi se conjuguer secondairement dans le groupe 6-hydroxyle pour former du 3, 6-digluconide.

Bien qu'une faible fraction de morphine (soit moins de 5 %) subisse une déméthylation, en réalité, pratiquement toute la morphine est convertie en métabolites glycoconjugués incluant le morphine-3-glucuronide et le morphine-6-glucuronide. Le système glycoconjugué a une capacité très élevée et n'est pas saturé facilement, même en présence de maladie. Des études effectuées chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de cancer ont montré que les rapports molaires moyens du métabolite glycoconjugué à la morphine (basés sur l'ASC) sont semblables après l'administration de doses uniques de KADIAN et de solution de sulfate de morphine. Les rapports molaires moyens de la morphine au morphine-3-glucuronide au morphine-6-glucuronide (basés sur l'ASC) sont d'approximativement 1 :26:4, ce qui est semblable aux rapports obtenus avec la solution de sulfate de morphine.

Élimination

La morphine est rapidement éliminée du système sanguin. La morphine a une demi-vie d'élimination de deux à trois heures. Toutefois, la variabilité entre les patients est grande. La morphine est excrétée dans l'urine principalement sous la forme de morphine-3-glucuronide et, en plus petites quantités, de morphine-3, 6-digluconide et de médicament inchangé. (La morphine est excrétée principalement dans l'urine sous la forme de morphine-3-glucuronide et de morphine-6-glucuronide.) Une petite quantité de métabolites glycoconjugués est excrétée dans la bile et il y a un cycle entéro-hépatique mineur.

L'excrétion dans les fèces représente environ entre 7 et 10 % de la dose de morphine, une grande partie de cette excrétion se faisant par voie biliaire. La morphine conjuguée qui est excrétée dans la bile peut être hydrolysée et réabsorbée au niveau du gros intestin.

Le morphine-6-glucoronide s'est révélé pharmacologiquement actif. Comme on a observé une accumulation de ce métabolite chez les patients souffrant de maladie rénale, on usera de prudence auprès des patients ayant une insuffisance rénale cliniquement significative.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : L'utilisation de KADIAN chez des patients âgés n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Toutefois, les effets généralement rapportés de la morphine peuvent s'appliquer à cette population. Étant donné que le débit sanguin hépatique est peu affecté par l'âge avancé, on ne s'attend pas à ce que la clairance du sulfate de morphine soit réduite chez les patients âgés. Cependant, il a été suggéré que la demi-vie de la morphine pourrait être légèrement plus longue chez les patients âgés que chez les jeunes adultes. Une diminution des valeurs de clairance plasmatique a été observée chez les sujets âgés. Une diminution liée à l'âge de la clairance plasmatique après une administration intraveineuse de morphine et une réduction du métabolisme de premier passage après une administration orale de sulfate de morphine ont été rapportées, ce qui appuie cette hypothèse. La dépression respiratoire constitue le principal danger associé à toutes les préparations de morphine et survient plus fréquemment chez les patients âgés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Grossesse et allaitement** : L'utilisation de KADIAN est contre-indiquée pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement. Le sulfate de morphine traverse la barrière placentaire et est également excrété dans le lait maternel (voir [7.1.2. Allaitement](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Il n'y a pas eu d'évaluation de KADIAN chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les paramètres pharmacocinétiques de la morphine montrent une variation considérable d'un sujet à un autre. Le volume de distribution (V_d) moyen est d'approximativement 4 L/kg et la demi-vie terminale est de 2 à 4 heures.
- **Insuffisance rénale** : Il n'y a pas eu d'évaluation de KADIAN chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les paramètres pharmacocinétiques de la morphine montrent une variation considérable d'un sujet à un autre. Le volume de distribution (V_d) moyen est d'approximativement 4 L/kg et la demi-vie terminale est de 2 à 4 heures.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les capsules à une température comprise entre 15 et 25 °C. Tenir à l'abri de la lumière et de l'humidité.

KADIAN doit être entreposé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après l'utilisation. Comme les enfants pourraient chercher à reproduire ce qu'ils ont vu, KADIAN ne doit pas être administré en leur présence.

Afin d'éviter les expositions accidentelles, y compris chez les enfants et les animaux, les capsules périmées ou inutilisées de KADIAN doivent être jetées de façon appropriée dès qu'elles ne sont plus utiles. Si KADIAN doit être entreposé temporairement avant sa mise au rebut, il doit être conservé dans un contenant scellé à l'épreuve des enfants, tel un récipient pour les déchets biodangereux ou un boîtier à médicaments verrouillable. Ces dispositifs peuvent être obtenus auprès d'une pharmacie.

KADIAN ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. La mise au rebut par l'entremise du programme de récupération des médicaments d'une pharmacie est recommandée.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

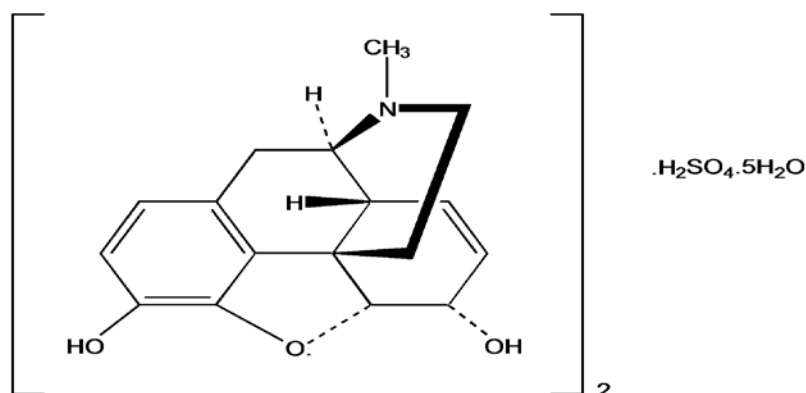
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : hémisulfate de morphine 2,5-hydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{34}H_{40}N_2O_{10}S \cdot 5H_2O$, 758,84

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche cristalline composée de cristaux aciculaires ou de masses cubiques.

Présence sous forme de pentahydrate.

Solubilité : Soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le toluène.

Rotation optique spécifique : -107° à -110° , déterminée selon une solution aqueuse de 20 mg/mL, calculée en fonction de la substance anhydre et sans éthanol.

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

14 Études cliniques

Les données issues des essais cliniques ayant servi à l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

16 Toxicologie non clinique

Aucune étude sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène des capsules à libération prolongée de sulfate de morphine.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique des capsules à libération prolongée de sulfate de morphine.

Aucune étude sur la fertilité des animaux n'a été réalisée pour les capsules à libération prolongée de sulfate de morphine.

Il existe de grandes variations entre les espèces quant à la toxicité aiguë de la morphine chez les espèces animales. Les patients recevant de la morphine peuvent présenter une tolérance, une dépendance psychologique et une dépendance physique. Le surdosage de morphine peut entraîner une dépression respiratoire et la mort, même chez les patients ayant acquis une tolérance. La dépendance physique peut résulter d'une administration continue de morphine, qui est étroitement liée à la tolérance. Un myosis continuera généralement de se manifester chez les personnes ayant une dépendance à la morphine. Des symptômes de sevrage se manifesteront si l'administration de morphine est soudainement interrompue ou si un antagoniste opiacé est administré. Si le patient a reçu 240 mg ou plus de chlorhydrate de morphine pendant 30 jours ou plus, un grave syndrome de sevrage apparaîtra. Les mères qui ont une dépendance physique aux agonistes opiacés donneront naissance à des nouveau-nés qui peuvent aussi avoir une dépendance aux opiacés. Ces nouveau-nés présenteront habituellement des symptômes de sevrage entre 1 et 4 jours après leur naissance.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

N^oKADIAN®

Capsules à libération prolongée de sulfate de morphine

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **KADIAN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **KADIAN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **Même si vous prenez KADIAN comme on vous l'a prescrit, la prise de KADIAN est associée à un risque de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour comprendre votre risque de dépendance aux opioïdes, d'abus et de mésusage, vous devez parler à votre prescripteur (p. ex., un professionnel de la santé).**
 - **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lors du traitement par KADIAN, surtout si les directives d'administration ne sont pas respectées. Les bébés sont à risque de présenter des problèmes mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant sa grossesse ou pendant l'allaitement.**
 - **Ne donnez jamais votre médicament KADIAN à une autre personne. Elle pourrait en mourir. Chez une personne à qui KADIAN n'a pas été prescrit, une seule dose peut causer une surdose mortelle. Cela est particulièrement vrai chez les enfants.**
 - **Si vous avez pris KADIAN alors que vous étiez enceinte, que ce soit pour une courte ou une longue période et à une dose faible ou élevée, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après la naissance. Cela peut survenir de la naissance jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente un ou plusieurs des symptômes suivants :**
 - **présente des changements dans sa respiration (comme une respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **est inhabituellement difficile à réconforter;**
 - **a des tremblements;**
 - **présente une augmentation des selles, des éternuements des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.**
- Obtenez une assistance médicale immédiate pour votre bébé.**
- **Prendre KADIAN avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool, ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut causer une somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et**

la mort.

À quoi sert KADIAN :

KADIAN est utilisé pour la prise en charge à long terme de la douleur lorsque :

- la douleur est assez intense pour nécessiter de façon quotidienne la prise d'analgésiques agissant toute la journée;
- le professionnel de la santé détermine que les autres options de traitement ne sont pas efficaces pour soulager la douleur.

KADIAN N'EST PAS utilisé pour soulager une douleur qui survient de temps à autre (il n'est pas un analgésique « au besoin »).

Comment fonctionne KADIAN :

KADIAN est une capsule à libération prolongée à prise orale qui libère du sulfate de morphine lentement sur une période de 24 heures.

KADIAN contient du sulfate de morphine, qui est un médicament contre la douleur appartenant à la classe des médicaments appelés opioïdes, qui comprend aussi la codéine, le fentanyl et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Les ingrédients de KADIAN sont :

Ingrédients médicinaux : hémisulfate de morphine 2,5-hydraté

Ingrédients non médicinaux : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) type A, éthylcellulose N-50, gélatine, hypromellose, phtalate de diéthyl, polyéthylène glycol 6000 (macrogol 6000), sphères de sucre, talc et encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, colorant E172 (oxyde de fer noir), hydroxyde de potassium, propylène glycol et gomme laque.

KADIAN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules :

- 10 mg (portant l'inscription « K10 », et une bande noire)
- 20 mg (portant l'inscription « K20 », et deux bandes noires)
- 50 mg (portant l'inscription « K50 », et trois bandes noires)
- 100 mg (portant l'inscription « K100 », et quatre bandes noires)
- 200 mg (portant l'inscription « K200 », sans inscription sur le corps)

N'utilisez pas KADIAN dans les cas suivants :

- Votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- Vous êtes allergique au pentahydrate de sulfate de morphine, à d'autres opioïdes ou à l'un ou l'autre des ingrédients de KADIAN. Rappelons que KADIAN contient du sucrose et du propylène glycol;

- Votre douleur est légère ou de courte durée et peut être soulagée par un usage occasionnel de médicaments contre la douleur, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- Vous souffrez d'asthme grave ou avez de la difficulté à respirer ou d'autres problèmes pulmonaires;
- Vous avez une affection qui fait que votre intestin grêle ne fonctionne pas comme il faut (iléus paralytique) ou vous avez une douleur sévère dans l'abdomen;
- Vous avez une maladie de la vésicule biliaire ou des voies biliaires ou des problèmes de pancréas;
- Vous avez une blessure à la tête;
- Vous êtes à risque d'avoir des crises d'épilepsie;
- Vous souffrez d'alcoolisme;
- Vos battements cardiaques sont irréguliers;
- Vous prenez ou avez pris dans les 2 semaines précédentes un médicament 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 travail d'accouchement;
- Vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KADIAN, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments sous ordonnance;
- Vous avez une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- Vous avez une maladie cardiaque;
- Votre pression sanguine est faible;
- Vous avez des antécédents de dépression ou êtes en dépression;
- Vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- Vous avez des problèmes avec votre glande thyroïde, vos glandes surrénales ou votre prostate;
- Vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou d'une maladie de la vésicule biliaire;
- Vous avez des problèmes avec votre pancréas;
- Vous avez subi récemment ou allez subir une opération;
- Vous avez ou avez eu dans le passé des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale graves;
- Vous souffrez de migraines;
- Vous avez une maladie qui affecte le sang appelée drépanocytose.

Autres mises en garde :

Dépendance et toxicomanie aux opioïdes : Comme tout opioïde, KADIAN peut entraîner une dépendance physique et psychique; il présente également un risque d'abus et de toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous utilisez des opioïdes pendant une longue période, vous pourriez développer une tolérance. Cela signifie que vous pourriez avoir besoin de doses plus élevées de KADIAN pour ressentir le même niveau de soulagement de la douleur. Il est important que vous parliez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations sur l'abus de substances, la toxicomanie, la dépendance physique ou la tolérance. Votre professionnel de la santé doit prescrire KADIAN avec le même degré de prudence que pour les

autres médicaments opioïdes administrés par voie orale. L'utilisation de ces produits pendant une longue période n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas KADIAN pendant la grossesse, l'allaitement, le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre bébé par le lait maternel ou alors qu'il est encore dans votre ventre. KADIAN peut causer des problèmes respiratoires mettant en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre nourrisson allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'accomplir des tâches qui demandent une attention particulière, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à la prise de KADIAN. KADIAN peut causer ce qui suit :

- somnolence,
- étourdissements ou
- sensation d'avoir la tête qui tourne.

Cela peut habituellement se produire lorsque vous prenez votre première dose ou lorsque la dose que vous prenez est augmentée.

Troubles des glandes surrénales : Vous pouvez développer un trouble des glandes surrénales appelé insuffisance surrénalienne. Cela signifie que vos glandes surrénales ne produisent pas une quantité suffisante de certaines hormones. Vous pouvez présenter des symptômes comme les suivants :

- nausée, vomissements,
- sensation d'être fatigué, faible ou étourdi,
- diminution de l'appétit.

Vous pouvez être plus susceptible d'avoir des problèmes de glandes surrénales si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut faire des tests, vous donner un autre médicament et interrompre peu à peu votre traitement par KADIAN.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*) : KADIAN peut causer une toxicité sérotoninergique, une affection rare, mais pouvant mettre la vie en danger. Elle peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pouvez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez KADIAN avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes d'une toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, soubresauts ou raideur des muscles, réflexes hyperactifs et manque de coordination;
- battements de cœur rapides et changements de la pression artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, modifications de l'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (le désir d'avoir des rapports sexuels), une dysfonction érectile ou une infertilité.

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

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

Troubles gastro-intestinaux : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner des troubles de la gorge pouvant nuire à la déglutition. Ces effets apparaissent généralement dans les semaines ou les mois suivant le début du traitement par un médicament opioïde. Les symptômes courants comprennent des difficultés à avaler, des brûlures d'estomac et des douleurs thoraciques. Des complications gastro-intestinales graves peuvent également survenir, telles que des spasmes musculaires ou une obstruction de l'œsophage.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec KADIAN comprennent :

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas KADIAN si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 jours précédant la prise de votre traitement par KADIAN;
- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) qui ralentissent le système nerveux, notamment :
 - d'autres opioïdes qui soulagent la douleur (p. ex., la méthadone, la pentazocine, et la buprénorphine);
 - les hypnotiques qui aident à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., la néfazodone, la trazodone, la buspirone, la vilazodone, la mirtazapine, le lithium); les antidépresseurs tricycliques tels que l'amoxapine et la maprotiline; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], comme le dextrométhorphan, la linézolide, la cyclobenzaprine, le bleu de méthylène, le millepertuis et le tryptophane;
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs;
 - les myorelaxants utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
 - les anesthésiques généraux utilisés pendant une intervention chirurgicale;
 - les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., la chlorpromazine);
 - les antihistaminiques utilisés pour soulager les symptômes d'allergies;

- les antiémétiques utilisés pour la prévention des nausées et des vomissements (p. ex., le granisétron, le dolasétron et l'ondansétron);
- les sédatifs pouvant accentuer la somnolence;
- la prégabaline, utilisée pour soulager la névralgie (douleur à un nerf);
- la gabapentine, utilisée pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le cadre d'un traitement de l'épilepsie;
- les bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle;
- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez KADIAN, car cela peut entraîner une somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.

Les produits suivants pourraient également interagir avec KADIAN :

- les antimigraineux (agonistes 5-HT₁ aussi appelés triptans);
- les anticoagulants, utilisés pour fluidifier le sang et prévenir la formation de caillots (p. ex., warfarine);
- les médicaments antirétroviraux, antifongiques et les antibiotiques;
- les diurétiques;
- la cimétidine (utilisée pour traiter l'excès d'acide gastrique);
- la rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes).

Comment utiliser KADIAN :

Prendre KADIAN

- exactement comme il a été prescrit,
- généralement toutes les 24 heures, sauf indication contraire de votre professionnel de la santé.

KADIAN peut être avalé entier ou saupoudré sur de la compote de pomme ou du pudding.

Avalé :

- Avaler la capsule entière.
- Prendre la capsule avec un verre d'eau entier.
- Ne pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser la capsule - cela peut être dangereux et mettre la vie en danger.

Saupoudré :

- Mesurer une cuillerée à table de compote de pomme chaude ou froide (4° - 40 °C) ou de pudding à la température de la pièce.
- Ouvrir la capsule.
- Saupoudrer le contenu sur la cuillère à table.
- S'assurer que la capsule s'est vidée de tout son contenu.
- Avaler la cuillerée aussitôt que possible.
- Ne pas mâcher le contenu (granules).
- Se rincer la bouche et avaler l'eau utilisée pour rincer.

- Ne pas garder de mélange nourriture/médicament pour une prochaine dose.

Si vous ne vous rappelez pas à quel moment vous avez saupoudré le médicament sur de la compote de pomme ou du pudding ou sur quel aliment vous avez saupoudré le médicament, jeter le mélange nourriture/médicament.

Ne pas prendre de dose unique supérieure à 20 mg de KADIAN toutes les 24 heures à moins que vous n'ayez une « tolérance aux opioïdes ». Votre professionnel de la santé vous dira si vous avez une « tolérance aux opioïdes » jusqu'à une certaine dose de KADIAN.

KADIAN n'est pas recommandé pour administration rectale.

Dose habituelle :

La dose est déterminée au cas par cas. Veuillez suivre à la lettre les instructions posologiques de votre professionnel de la santé. N'augmentez pas ou ne diminuez pas la dose sans consulter votre professionnel de la santé. Prendre des doses plus élevées peut entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez encore besoin de prendre KADIAN. Assurez-vous de n'utiliser KADIAN que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous développez tout autre problème de santé en prenant KADIAN, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.

Arrêter de prendre votre médicament :

Vous ne devez pas arrêter de prendre KADIAN d'un coup si vous l'avez pris pendant plus longtemps que quelques jours.

Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous indiquera comment arrêter peu à peu de prendre KADIAN. Vous devez le faire peu à peu pour éviter des symptômes dérangeants comme les suivants :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- sentiment de nervosité ou d'agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- battements de cœur rapides (tachycardie)
- difficulté à dormir
- augmentation inhabituelle de la transpiration

- palpitations cardiaques
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en arrêtant votre traitement par des opioïdes, votre corps deviendra moins habitué aux opioïdes. Si vous recommencez le traitement, vous devrez le faire à la dose la plus faible. Vous risquez une surdose si vous recommencez le traitement à la dose que vous preniez au moment où vous avez commencé à arrêter de prendre KADIAN peu à peu.

Renouvellement de l'ordonnance de KADIAN :

Votre professionnel de la santé doit rédiger une nouvelle ordonnance chaque fois que vous avez besoin d'un renouvellement de KADIAN. Par conséquent, veuillez à communiquer avec votre professionnel de la santé avant de ne plus avoir de médicament.

N'obtenez d'ordonnance de ce médicament qu'auprès du professionnel de la santé responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir d'ordonnance auprès d'autres professionnels de la santé à moins que vous n'ayez changé de professionnel de la santé pour la prise en charge de votre douleur.

Surdose :

Les signes de surdosage peuvent comprendre les suivants :

- respiration inhabituellement lente
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Il est recommandé d'avoir de la naloxone à portée de main si vous prenez KADIAN. En cas de surdose, une autre personne devra vous administrer la naloxone. Elle devra appeler le 911 dès que possible et suivre les instructions fournies avec le produit de naloxone.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KADIAN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important que vous ne manquiez aucune dose. Si vous manquez une dose, prenez votre prochaine dose à l'heure où vous devez la prendre. Vous devez toujours essayer de respecter votre horaire de prise habituel (par exemple, à 8 heures du matin ou à 8 heures du soir). Si vous oubliez plusieurs doses de suite, discutez-en avec votre professionnel de la santé avant de recommencer votre traitement. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose manquée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation KADIAN :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KADIAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Confusion
- Constipation
- Étourdissements
- Somnolence
- Sensation d’avoir la tête qui tourne
- Insomnie
- Nausées, vomissements, manque d’appétit, bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse (manque de force musculaire), manque de coordination des muscles
- Démangeaisons
- Transpiration
- Difficulté à uriner
- Manque de libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Discutez avec votre professionnel de la santé des façons de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre KADIAN.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l’aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		√	
Dépression respiratoire : Respiration lente, peu profonde ou faible.			√
Occlusion intestinale (fécalome) : Douleur abdominale, constipation sévère, nausées			√
Pression artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation d’avoir la tête qui tourne.	√		
Réaction allergique : éruption cutanée (« rash »), urticaire, gonflement du visage, des lèvres,			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques ou manque de tonus musculaire, peau moite et froide.			√
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée <i>syndrome sérotoninergique</i>) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			√
Inconnu(e)			
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil.		√	
Troubles de la glande surrénale : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou tension artérielle basse.		√	
Troubles gastro-intestinaux : difficultés à avaler, sensation que les aliments restent coincés dans la gorge ou dans la poitrine, douleurs	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
thoraciques, ou brûlures d'estomac.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez à la température ambiante (entre 15° et 25 °C). Conservez dans un endroit sec.
- Entreposez les capsules périmées ou inutilisées de KADIAN dans un lieu sûr afin de prévenir le vol, une mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.
- Gardez KADIAN sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux.
- Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner sa mort. Si un enfant prend accidentellement KADIAN, obtenez immédiatement une assistance d'urgence.

Mise au rebut :

Ne jetez jamais KADIAN dans les ordures ménagères, car des enfants ou des animaux pourraient y avoir accès. Veuillez rapporter les capsules périmées ou inutilisées à la pharmacie afin qu'elle en dispose adéquatement.

Pour en savoir plus sur KADIAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le

site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant www.viatris.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent feuillet a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Date d'approbation : 2025-07-25

® Marque déposée de BGP Pharma ULC, Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6