

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

^NKADIAN®

pentahydrate de sulfate de morphine

Capsules de sulfate de morphine à libération prolongée
10 mg, 20 mg, 50 mg and 100 mg
Oral

Norme du fabricant

Analgésique opioïde

BGP Pharma ULC.
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
11 AOÛT 2015

Date de révision :
8 MARS 2018

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

Numéro de contrôle de la présentation : 209592

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions importantes (3); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4); MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7), Système endocrinien/métabolisme; Système nerveux; Santé sexuelle. EFFETS INDÉSIRABLES (8), Effets indésirables identifiés après la mise en marché (8.2). INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (9), Interactions médicament-médicament (9.1). RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.
MARS 2018

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	12
4.4 Dose oubliée.....	12
5 SURDOSAGE.....	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Enfants.....	20
7.1.3 Personnes âgées.....	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
9.1 Interactions médicament-médicament	23
9.2 Interactions médicament-style de vie.....	25
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamique	26

10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	28
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KADIAN® 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 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KADIAN® n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de KADIAN® n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personne âgées (> 65 ans) : En général, la prudence est de mise lors du choix de la dose pour les personnes âgées. 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 **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 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 **Mises en garde et précautions importantes** et **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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 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 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 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – 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 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et 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 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Les capsules de KADIAN® doivent être administrées une fois par jour (aux 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 aux 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 aux 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 aux 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 **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.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KADIAN® n'ont pas été évaluées chez les enfants. L'utilisation de KADIAN® donc recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En général, la prudence est de mise lors du choix de la dose pour les personnes âgées. 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.

4.3 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 **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.

4.4 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 SURDOSAGE

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

Symptômes : Un surdosage aigu de morphine se manifeste par une dépression respiratoire, de la somnolence progressant vers un état de stupeur ou le coma, une flaccidité des muscles du squelette, une peau moite et froide, la constriction des pupilles, et parfois de la bradycardie et de l'hypotension.

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 (habituellement de 0,4 à 2,0 mg) par voie intraveineuse. 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 ou par perfusion intraveineuse continue, 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Capsules, 10 mg, 20 mg, 50 mg et 100 mg	Phtalate de diéthyl, éthylcellulose N-50, gélatine, hypromellose, copolymère d'acide méthacrylique (type C), polyéthylèneglycol 6000 (macrogol 6000), talc purifié, sphères de sucre (maille 16-

		18) et encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, colorant E172 (oxyde de fer noir), hydroxyde de potassium, propylèneglycol et gomme laque.
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les capsules de KADIAN® contiennent des granules blanc crème à brun clair de pentahydrate de sulfate de morphine à libération prolongée enrobés de polymère, et sont offertes en quatre teneurs :

- **Pentahydrate de sulfate de morphine 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.
- **Pentahydrate de sulfate de morphine 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.
- **Pentahydrate de sulfate de morphine 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.
- **Pentahydrate de sulfate de morphine 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

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 précédant l'intervention.

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 **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.

Dépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de KADIAN® peut entraîner l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique, 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 physico-dépendance 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.

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 **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 inexplicquée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché**).

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 qu'élevation 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Utilisation en présence d'alcoolisme et de toxicomanie :

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. 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.

Systeme endocrinien

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.

Conduite de véhicules 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 dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les sédatifs-hypnotiques et l'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Appareil digestif

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.

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, 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 **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 **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 associé à l'utilisation de dépresseurs du SNC supplémentaires, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **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 **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, Sédation, et **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.

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 **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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique

KADIAN® pourrait causer une affection rare mais menaçant potentiellement le pronostic vital résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex., antidépresseurs, antimigraineux). Le traitement par des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes comme une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité du système nerveux autonome avec de possibles fluctuations rapides des signes vitaux, des changements de l'état mental, notamment une confusion, une irritabilité, une agitation extrême progressant jusqu'au délire et un coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. KADIAN® ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs

tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 **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.

Santé sexuelle

Fonction sexuelle/Reproduction

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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes**).

L'emploi de KADIAN[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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.

7.1.2 Enfants

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

7.1.3 Personnes âgées

Patients âgés et/ou affaiblis

KADIAN® doit être administré avec précaution et à doses réduites chez les patients âgés ou affaiblis; les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique grave ou d'insuffisance pulmonaire; les patients atteints de la maladie d'Addison; de myxoœdème, d'hypothyroïdisme, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement urétral.

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.

8.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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, émoullissants 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
- 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 inexpliquée. 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

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

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine		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)		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		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)		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		La morphine peut augmenter l'action de blocage neuromusculaire des relaxants musculaires et aggraver par le fait même la dépression respiratoire.	

<p>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-HT₁], antiémétiques [ondansétron, granisétron, dolasétron, palonosétron] et autres médicaments sérotoninergiques [y compris du dextrométhorphan e, linézolide, cyclobenzaprine, bleu de méthylène, millepertuis, tryptophane]).</p>		<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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux). Cela se peut 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

9.2 Interactions médicament-style de vie

L'utilisation concomitante de KADIAN et d'alcool doit être évitée (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

10 MODE D'ACTION ET 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 Pharmacodynamique

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 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
ASC (ng.h/mL)	501 ± 193
C_{min} (ng/mL)	9,9 ± 5,2
$T \geq 0,75 C_{max}$ (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
 $T \geq 0,75 C_{max}$ = 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-diglucuronide.

Bien qu'une faible fraction de morphine (soit moins de 5 %) subisse une déméthylation, en

réalité, pratiquement toute la morphine est convertie en métabolites glycuconjugés incluant le morphine-3-glucuronide et le morphine-6-glucuronide. Le système glycuconjugué 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 glycuconjugué 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-diglucuronide 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 glycuconjugés 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-glucuronide 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 particulières et états pathologiques

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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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 II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

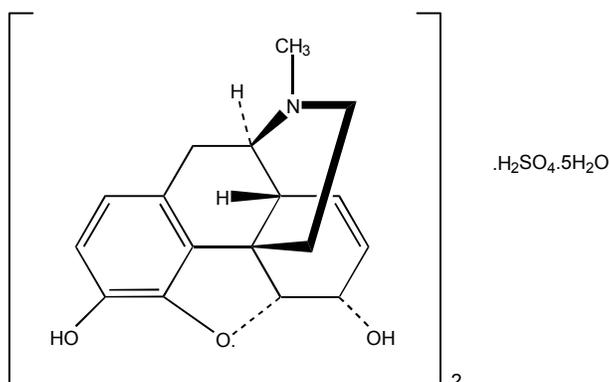
Substance pharmaceutique

Nom propre : Pentahydrate de sulfate de morphine

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 de structure :



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.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NKADIAN®

**Capsules de sulfate de morphine à libération prolongée, norme du fabricant
10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg**

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

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 opioïde, d'abus et de mésusage, vous devez parler à votre prescripteur (p. ex., un médecin).**
- **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.**

Pourquoi KADIAN® est-il utilisé?

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 médecin 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 KADIAN® agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients de KADIAN®?

Ingrédient médicamenteux : pentahydrate de sulfate de morphine

Ingrédients non médicamenteux : phtalate de diéthyl, éthylcellulose N-50, gélatine, hypromellose, copolymère d'acide méthacrylique (type C), polyéthylène glycol 6000 (macrogol 6000), talc purifié, sphères de sucre (maille 16-18) et encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, colorant E172 (oxyde de fer noir), hydroxyde de potassium, propylène glycol et gomme laque.

KADIAN® est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules contenant 10 mg, 20 mg, 50 mg ou 100 mg de pentahydrate de sulfate de morphine. Les capsules à 10 mg portent l'inscription « K10 » et une bande noire, les capsules à 20 mg portent l'inscription « K20 » et deux bandes noires, les capsules à 50 mg portent l'inscription « K50 » et trois bandes noires et les capsules à 100 mg portent l'inscription « K100 » et quatre bandes noires.

Ne prenez pas KADIAN® si :

- Votre médecin 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 tranylcypromine, 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;
- Vous avez subi récemment ou allez subir une opération.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KADIAN[®], afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez des antécédents d'abus 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.

Autres mises en garde à connaître :

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

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 médecin peut faire des tests, vous donner un autre médicament et interrompre peu à peu votre traitement par KADIAN®.

Syndrome sérotoninergique : KADIAN® peut causer un syndrome 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 un syndrome sérotoninergique si vous prenez KADIAN® avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes d'un syndrome 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.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KADIAN® :

- L'alcool, y compris les médicaments sous et sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant votre traitement par KADIAN®. Cette association peut entraîner de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration inhabituellement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- D'autres sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence causée par KADIAN®;
- D'autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- Des anesthésiques généraux (utilisés durant les interventions chirurgicales);
- Des médicaments utilisés pour aider à dormir ou diminuer l'anxiété;
- Des antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). KADIAN® ne doit pas être administré en même temps que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO dans les 14 jours précédents;
- Des médicaments utilisés en psychiatrie (comme l'amoxapine, la maprotiline, la néfazodone, la trazodone, la buspirone, la vilazodone, la mirtazapine et le lithium);
- Des antimigraineux (agonistes 5-HT1 aussi appelés triptans);

- Des médicaments sérotoninergiques (médicaments qui modifient l'effet de la sérotonine sur le corps), comme le dextrométhorphan, le linézolide, la cyclobenzaprine, le bleu de méthylène, le millepertuis et le tryptophane;
- Des médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels graves comme la schizophrénie;
- Des antihistaminiques (contre les allergies);
- Des antiémétiques (pour empêcher les vomissements) comme l'ondansétron, le granisétron, le dolasétron, le palonosétron;
- Des médicaments administrés pour traiter les spasmes musculaires ou les douleurs au dos;
- La warfarine et d'autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour prévenir ou traiter les caillots de sang);
- Des médicaments antirétroviraux, antifongiques et antibiotiques;
- Des diurétiques (médicaments contre la rétention d'eau);
- La cimétidine (remède contre les maux d'estomac causés par un excès d'acidité);
- Certains médicaments pour le cœur (bêtabloquants);
- Le millepertuis.

Comment prendre KADIAN® :

Prendre KADIAN®

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

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 médecin 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 initiale habituellement recommandée chez les adultes :

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

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin 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 médecin 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 médecin 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 médecin doit rédiger une nouvelle ordonnance chaque fois que vous avez besoin d'un renouvellement de KADIAN®. Par conséquent, veuillez à communiquer avec votre médecin avant de ne plus avoir de médicament.

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de KADIAN®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdosage peuvent comprendre les suivants :

- respiration inhabituellement lente
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

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 médecin avant de recommencer votre traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KADIAN®?

En prenant KADIAN®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec 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 médecin ou votre pharmacien des façons de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre KADIAN®.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE 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.			√
Dépression respiratoire : Respiration lente, peu profonde ou faible.			√
Réaction allergique : éruption cutanée (« rash »), urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Occlusion intestinale (fécalome) : Douleur abdominale, constipation sévère, nausées			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		√	
Pression artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation d'avoir la tête qui tourne.	√		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée.			√

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

Déclaration des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler les effets secondaires graves ou inattendus à Santé Canada. Les renseignements recueillis permettent de déceler de nouvelles préoccupations quant à la sécurité d'un produit de santé. En tant que consommateur, votre rapport contribue à rendre l'utilisation des produits de santé plus sûre pour tous.

Trois façons de signaler un effet secondaire :

- En ligne à MedEffet : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1°866°234-2345;
- En remplissant une copie du Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant
 - par télécopieur au numéro sans frais 1°866°678-6789 ou
 - par courrier à Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site de MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

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

Entreposage :

- **Entreposez les capsules périmées ou inutilisées de KADIAN® dans un lieu sûr afin de prévenir le vol, une mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.**
- Conservez à la température de la pièce (entre 15° et 25 °C). Conservez dans un endroit sec.
- **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 :

KADIAN® ne doit jamais être jeté 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 davantage au sujet de KADIAN®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les

médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.mylan.ca), ou en téléphonant le 1°844°596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

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

Dernière révision : 08-MAR-2018