

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NM-ESLON[®]

(sulfate de morphine en capsules à libération prolongée)
10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg

Analgésique narcotique

Ethypharm Inc.
1000, rue de la Gauchetière Ouest, bureau 2400
Montréal (Québec) H3B 4W5

Date de révision : 11 juin 2019

N° de contrôle de la présentation : 226278

EFFETS DU MÉDICAMENT

La morphine est un analgésique narcotique qui exerce un effet agoniste aux récepteurs opioïdes spécifiques saturables dans le système nerveux central (SNC) et d'autres tissus. Chez l'homme, la morphine produit divers effets, notamment analgésie, constipation secondaire à la diminution de la motilité gastro-intestinale, suppression du réflexe de toux, dépression respiratoire provoquée par une diminution de la capacité de réponse du centre respiratoire au CO₂, nausées et vomissements en raison de la stimulation exercée sur la zone de déclenchement des chimiorécepteurs (CTZ), modifications de l'humeur y compris euphorie et dysphorie, sédation, obscurcissement mental et modifications des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

Les effets psychologiques durent plus longtemps que ceux de l'analgésie. L'analgésie provoquée par la morphine est relativement sélective, c'est-à-dire que les sens (toucher, vue, ouïe) ne sont pas modifiés. Des doses modérées de morphine sont efficaces pour soulager la douleur clinique (pathologique) et augmenter le seuil de la douleur afin de permettre au patient de tolérer cette dernière. La capacité de percevoir la sensation de douleur peut rester relativement inchangée. Les effets analgésiques de la morphine sont dus à l'action de ce médicament sur le SNC, soit le système limbique et l'hypothalamus, ainsi qu'à un effet à médiation centrale sur le système endocrinien. À l'heure actuelle, le mécanisme exact par lequel les opiacés exercent leurs effets demeure inconnu.

La morphine est facilement absorbée à partir du tube digestif et après une injection sous-cutanée ou intramusculaire. En raison du métabolisme de premier passage dans le foie, l'effet d'une dose orale est inférieur à celui d'une dose parentérale. La morphine administrée par voie orale à des doses régulières répétées a une puissance égale à environ le tiers de celle administrée par voie intramusculaire. La morphine est principalement excrétée dans l'urine sous forme de 3-glucuronide de morphine. De 7 à 10 % environ de la dose de morphine sont excrétés dans les fèces par l'intermédiaire de la bile.

M-ESLON en capsules (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) produit des concentrations maximales de morphine à l'état d'équilibre en 3 à 4 heures approximativement après l'administration. Dans des études de pharmacocinétique effectuées chez l'homme, on a montré que les capsules avaient une action prolongée, comparativement au sirop de sulfate de morphine, qui s'observe par une courbe de pics plasmatiques plus plane et plus longue à obtenir; la demi-vie d'élimination était allongée de façon significative. Les taux thérapeutiques se maintiennent sur une période de 12 heures.

Ce produit n'a été comparé à aucune autre préparation de morphine à libération prolongée en vente sur le marché canadien et n'est donc pas substituable.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) est indiqué dans la prise en charge de la douleur assez importante pour nécessiter un traitement quotidien par un opioïde de façon continue et prolongée, et :

- qui est soulagée par les opioïdes;
- pour laquelle d'autres options thérapeutiques ne conviennent pas.

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

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez les personnes âgées, et de commencer habituellement par la dose la plus faible de la gamme posologique, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmaco-thérapie.

Enfants (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à la substance active (sulfate de morphine), à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation. Pour consulter la liste complète des ingrédients, voir **DONNÉES PHARMACEUTIQUES – COMPOSITION** de la monographie du produit;
- Patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténose) 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 aiguës).
- Patients présentant une anastomose chirurgicale (les narcotiques peuvent provoquer une augmentation de la pression intraluminaire);
- Patients ayant subi une intervention chirurgicale des voies biliaires;
- Patients atteints de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée pouvant être soulagées par d'autres analgésiques;
- 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, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- Patients présentant une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression intracrânienne ou céphalorachidienne, une blessure à la tête ou une tumeur cérébrale (les narcotiques peuvent provoquer une exagération marquée de la pression du liquide céphalorachidien et masquer l'évolution clinique du trouble);
- Patients présentant des arythmies cardiaques ou une hypotension;
- Patients atteints d'une cirrhose grave;
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (ou en ayant pris dans les 14 jours qui précèdent);
- Femmes enceintes ou qui allaitent, ou au cours du travail et de l'accouchement; (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);

- Patients qui consomment de l'alcool ou tout médicament contenant de l'alcool. L'ingestion concomitante de M-ESLON et d'alcool peut entraîner une augmentation rapide des concentrations plasmatiques de cet opiacé, et cette élévation peut être mortelle, même chez les patients qui tolèrent les opioïdes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'usage des opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, et des risques plus importants de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération prolongée, M-ESLON ne doit être utilisé que chez les patients pour qui d'autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, n'ont pas été tolérées 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

M-ESLON est associé à des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'usage des opioïdes pouvant occasionner une surdose et la mort. Avant de prescrire M-ESLON, les risques de chaque patient doivent être évalués, et une surveillance régulière doit être effectuée auprès de tous les patients afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou troubles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Pour contrer le vol et le mésusage, M-ESLON 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 M-ESLON. Les fœtus exposés *in utero* et les nourrissons exposés par le lait maternel risquent respectivement de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Plus particulièrement durant l'instauration de M-ESLON ou après une augmentation de la dose, il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients.

Les capsules de M-ESLON doivent être avalées entières, ou leur contenu peut être saupoudré sur de la nourriture molle, et avalé immédiatement, sans mâcher. Le fait de couper, de casser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules de M-ESLON peut mener à la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Il faut également expliquer aux patients les risques associés à la prise d'opioïdes, notamment le risque de surdose mortelle.

Exposition accidentelle

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

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

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

Interaction avec l'alcool

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

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Systeme nerveux**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- Réserver la prescription concomitante de M-ESLON et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ce produit n'a été comparé à aucune autre préparation de morphine à libération prolongée en vente sur le marché canadien et n'est donc pas substituable.

La morphine peut entraver le diagnostic ou masquer l'évolution clinique de la maladie des patients atteints de troubles abdominaux aigus.

Une hyperalgésie ne répondant pas à une nouvelle augmentation de la dose de morphine peut survenir, notamment à des doses élevées. Une réduction de la dose de morphine ou un changement d'opioïde peut s'avérer nécessaire.

Abus et mésusage

M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) est associé à des risques d'abus et de mésusage pouvant conduire à une surdose ou à la mort. Par conséquent, M-ESLON 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 visant à repérer tout signe de mésusage ou d'abus.

Les opioïdes, tels que M-ESLON, 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.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de morphine peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une pression artérielle appropriée est compromise par une diminution du volume sanguin ou l'administration concurrente de médicaments comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

La morphine peut provoquer une diminution de la résistance vasculaire générale chez les patients présentant un infarctus du myocarde. Une chute transitoire de la pression artérielle générale peut en résulter, entraînant une grave hypotension. Administrée à des doses élevées, la morphine peut provoquer une grave hypotension, même chez le patient en décubitus dorsal.

Dépendance et tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de M-ESLON peut entraîner l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique, et il est possible qu'une forte psychodépendance survienne.

La dépendance physique et la tolérance témoignent de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes après une exposition prolongée à un opiacé et se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. Puisqu'une tolérance et une psychodépendance peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée d'opioïdes, elles ne sont pas en soi une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

Il faut sevrer progressivement les patients qui suivent un traitement prolongé s'ils n'ont plus besoin du médicament pour vaincre leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se produire à l'arrêt brusque du traitement ou à l'administration d'un antagoniste des opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**). Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Syndrome de sevrage ou d'abstinence**).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à M-ESLON, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne une insuffisance

surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'au rétablissement de celle-ci. L'administration d'un autre opioïde peut être tentée; des cas ont été signalés où l'utilisation d'un opioïde différent n'a entraîné aucune récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements dont on dispose ne permettent pas de déterminer si certains opioïdes sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Système nerveux

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

M-ESLON doit être utilisé avec prudence et selon une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale ou 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 envisagée, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. M-ESLON ne doit pas être pris avec de l'alcool puisque cette association peut accroître le risque d'effets secondaires dangereux (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si un médecin prend la décision d'administrer une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque M-ESLON est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner de machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage du risque de troubles liés à l'utilisation de substances, notamment l'abus et le mésusage d'opioïdes, et être prévenus du risque de surdose et de décès associé à l'utilisation conjointe de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

M-ESLON ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître la probabilité d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense antagonise les effets dépressifs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Syndrome sérotoninergique : L'administration concomitante de M-ESLON et de médicaments sérotoninergiques (p. ex., antidépresseurs, antimigraineux) peut causer une affection rare, mais potentiellement mortelle. Si un tel syndrome survient (caractérisé par un ensemble de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, et l'altération de l'état mental comme la confusion, l'irritabilité et l'agitation extrême pouvant évoluer jusqu'au délire et au coma), il faut cesser le traitement par le médicament sérotoninergique et administrer un traitement symptomatique de soutien. M-ESLON ne doit pas être administré en association avec des IMAO ou des précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent conjointement d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol et millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Blessure à la tête :

Les effets dépressifs de la morphine sur la respiration et sa capacité d'élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent être considérablement accentués en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée provoquée par un traumatisme. De plus, la morphine peut entraîner confusion, myosis, vomissements et autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des patients atteints d'une blessure à la tête. Chez de tels patients, il faut utiliser la morphine avec une extrême précaution et seulement si on le juge essentiel.

Syndrome de sevrage néonatal des 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 des opioïdes chez l'adulte, celui constaté chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Le syndrome de sevrage néonatal des 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 M-ESLON est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

Les patients chez qui une cordotomie ou un autre type d'interruption des voies de transmission de la douleur est prévue ne doivent pas recevoir les capsules de M-ESLON dans les 24 heures précédant l'intervention.

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 derniers 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 des 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 M-ESLON, 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 M-ESLON ou après une augmentation de la dose.

Afin de réduire le risque de dépression respiratoire, il est impératif de sélectionner et d'augmenter correctement la dose de M-ESLON (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Lorsque M-ESLON est substitué à un autre opioïde, une surdose mortelle peut survenir dès la première administration si la dose déterminée est trop élevée.

Il faut utiliser la morphine avec une extrême prudence chez les patients présentant une maladie pulmonaire chronique, une diminution considérable de la réserve respiratoire, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie. De tels patients sont souvent moins sensibles aux effets stimulants du gaz carbonique sur le centre respiratoire, et les effets dépressifs de la morphine sur la respiration peuvent réduire l'activité respiratoire au point d'entraîner une apnée.

Syndrome Thoracique Aigu (STA) chez les patients présentant une drépanocytose :

En raison d'une possible association entre le STA et l'utilisation de morphine chez les patients présentant une drépanocytose recevant un traitement par morphine lors d'une crise vaso-occlusive, les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter les symptômes de STA.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles et à une augmentation de la prolactine, et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile, une infertilité, impuissance ou aménorrhée. (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Les résultats des études effectuées chez les animaux indiquent que la morphine peut être tératogène à des doses élevées chez la souris (voir **TOXICOLOGIE**) et peut provoquer une augmentation de la fréquence des avortements et du faible poids de naissance chez le lapin. Chez l'être humain, on ne sait pas si la morphine peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut diminuer la capacité de reproduction. Par conséquent, les capsules de M-ESLON ne doivent pas être administrées à des femmes enceintes.

L'utilisation prolongée d'opioïdes durant la grossesse risque d'entraîner des signes de sevrage chez

le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des 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 des opioïdes**).

Groupes vulnérables

La morphine doit être administrée avec précaution, et à de faibles doses, aux patients âgés ou affaiblis, aux patients dont la fonction hépatique ou rénale est gravement diminuée et aux patients souffrant de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement de l'urètre, d'hypopituitarisme, d'anémie, de malnutrition grave, de rectocolite hémorragique foudroyante et de myxœdème non traité.

Travail/accouchement et allaitement

L'administration de M-ESLON est contre-indiquée pendant le travail, l'accouchement, la grossesse ou l'allaitement. M-ESLON peut traverser la barrière placentaire et être excrété dans le lait maternel. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le fœtus ou nouveau-né si des opioïdes sont administrés à la mère. Il faut avoir sous la main de la naloxone, une substance qui contre les effets des opioïdes, si l'on utilise M-ESLON chez cette population.

Risques professionnels

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. d'autres opiacés, des sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des tranquillisants, des myorelaxants, des anesthésiques généraux, des antipsychotiques, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques, des antiémétiques et l'alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'administration concomitante de ces médicaments doit être réservée aux patients chez qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas. Il faut limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire. Il convient de surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (incluant les benzodiazépines et l'alcool) et Déficience psychomotrice**). M-ESLON (Sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables dangereux.

Interactions médicament-médicament

D'une manière générale, les acidifiants s'opposent aux effets de la morphine, alors que les alcalinisants les intensifient. L'analgésie produite par la morphine est amplifiée par les

amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol.

La morphine peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine ainsi que celle d'autres anticoagulants.

Anticholinergiques : La prise concomitante d'anticholinergiques et de narcotiques, y compris la morphine, peut augmenter le risque de constipation grave et de rétention d'urine.

Administration concomitante avec des analgésiques opiacés agonistes/antagonistes mixtes : Les analgésiques opiacés agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d. pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine) doivent être administrés avec prudence à un patient qui a reçu ou qui reçoit un traitement par analgésique opiacé agoniste pur comme la morphine. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la morphine et/ou précipiter les symptômes de sevrage chez ce patient.

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

Agents sérotoninergiques : L'administration concomitante de M-ESLON et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

Rifampicine : les concentrations plasmatiques de morphine peuvent être diminuées par la rifampicine. L'effet antalgique de la morphine ainsi que la posologie de la morphine doivent être évalués et ajustés pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les principaux dangers associés à la morphine, comme aux autres analgésiques narcotiques, sont la dépression respiratoire et, à un degré moindre, la dépression circulatoire. Des arrêts respiratoires, des collapsus cardiovasculaires et des arrêts cardiaques se sont produits après une administration orale ou parentérale de morphine.

Réactions indésirables les plus courantes nécessitant une attention médicale

La sédation, les nausées, les vomissements, la constipation et la sudation constituent les réactions indésirables les plus fréquentes des analgésiques narcotiques tels que la morphine.

Sédation

La plupart des patients éprouvent une somnolence initiale en partie pour des raisons pharmacocinétiques et en partie parce que le soulagement d'une douleur persistante leur permet souvent de récupérer après une période de lassitude prolongée. La somnolence disparaît

habituellement en 3 à 5 jours et n'est généralement pas une cause de préoccupation pourvu qu'elle ne soit ni excessive ni associée à des symptômes d'instabilité ou de confusion. Si une sédation excessive persiste, il faut en chercher la raison. La prise concomitante de sédatifs, l'insuffisance hépatique ou rénale, l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire, des doses plus élevées que celles qu'il peut tolérer dans le cas d'un patient âgé ou une maladie plus grave que soupçonnée comptent parmi les causes possibles. Si on doit réduire la dose, il est possible de l'augmenter de nouveau en prenant certaines précautions après 3 ou 4 jours, s'il devient évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être provoqués par une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent être soulagés en position couchée. Comme la clairance du médicament est plus lente chez les patients de plus de 50 ans, une dose de la moitié seulement ou moins de celle utilisée chez les patients plus jeunes peut être appropriée pour ce groupe d'âge.

Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements surviennent fréquemment après la prise d'une dose unique de narcotiques ou constituent une réaction indésirable précoce de la narcothérapie normale. Lorsqu'on instaure un traitement prolongé contre la douleur chronique, il faut penser systématiquement à prescrire un antiémétique. Les patients prenant l'équivalent d'une dose unique d'au moins 20 mg de morphine toutes les 4 heures (60 mg de M-ESLON en capsules [sulfate de morphine en capsules à libération prolongée] toutes les 12 heures) ont généralement besoin d'un antiémétique au début du traitement. La prochlorpérazine ou l'halopéridol à faible dose sont les antiémétiques le plus fréquemment prescrits. La nausée et les vomissements tendent à diminuer en l'espace d'une semaine environ, mais peuvent persister en raison d'une stase gastrique secondaire à la prise du narcotique. Chez de tels patients, le métoclopramide se révèle souvent utile.

Constipation

Presque tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des narcotiques de façon continue. Dans certains cas, en particulier chez les patients âgés ou confinés au lit, il peut se former un bouchon fécal. Il est essentiel d'avertir les patients à cet égard et d'instaurer les soins intestinaux appropriés au début d'un traitement prolongé par les narcotiques. Au besoin, on doit avoir recours à des émoullients, à des laxatifs et à d'autres mesures appropriées.

Système Nerveux Central

Euphorie, dysphorie, faiblesse, insomnie, étourdissements, céphalées, agitation, tremblements, troubles de la coordination des mouvements musculaires, troubles visuels, confusion, hallucinations occasionnelles, et hyperalgésie ou allodynie qui ne répond pas à une augmentation de la dose de morphine.

Tube digestif

Sécheresse buccale, anorexie, constipation, crampes, modifications du goût et spasmes des voies biliaires.

Appareil génito-urinaire

Rétention urinaire ou retard de la miction, diminution de la libido ou de la virilité.

Appareil cardiovasculaire

Tachycardie supraventriculaire, hypotension orthostatique, palpitations, lipothymie et syncope.

Système endocrinien

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

Réaction allergique

Prurit, urticaire, autres éruptions cutanées et œdème, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.

Syndrome de sevrage ou d'abstinence

La physico-dépendance avec ou sans psychodépendance tend à se produire en cas d'administration prolongée. Un syndrome d'abstinence peut être provoqué à l'arrêt des narcotiques ou après l'administration d'antagonistes des narcotiques. Les symptômes de sevrage suivants peuvent être observés à l'arrêt des narcotiques : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, nausées, troubles du sommeil, augmentation anormale de la sudation, des palpitations et des bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexplicée. Ces symptômes sont généralement légers si l'usage d'un narcotique est justifié sur le plan médical et le sevrage, graduel.

Pharmacovigilance

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe gonadotrope, entraînant un déficit androgénique et une augmentation de la prolactine qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficit androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage grave est caractérisé par une dépression respiratoire (réduction de la fréquence respiratoire ou du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une pneumonie par aspiration, une extrême somnolence progressant jusqu'à la stupeur ou au coma, une flaccidité des muscles squelettiques, une peau moite ou froide et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Un surdosage grave peut entraîner apnée, collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque et décès. Des convulsions peuvent se produire chez les jeunes enfants.

Traitement

Il faut tout d'abord établir un échange respiratoire approprié en s'assurant que les voies aériennes sont libres et en effectuant une ventilation contrôlée ou assistée. La naloxone, antagoniste des narcotiques, est un antidote spécifique de la dépression respiratoire provoquée par un surdosage ou résultant d'une hypersensibilité inhabituelle à la morphine. Il faut donc administrer une dose appropriée de cet antagoniste, de préférence par voie i.v. La dose initiale habituelle de naloxone i.v. pour les adultes est d'au moins 0,4 mg. Comme la durée d'action de la morphine, en particulier les présentations à action prolongée, peut dépasser celle de l'antagoniste, le patient doit être placé en observation constante, et il faut répéter au besoin l'administration de l'antagoniste pour maintenir une respiration appropriée.

Il ne faut pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. Oxygène, liquides i.v., vasopresseurs et autres mesures de soutien doivent être utilisés de la façon indiquée.

Remarque

Chez une personne physiquement dépendante des narcotiques, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des narcotiques provoque un syndrome d'abstinence aigu. La gravité de ce syndrome dépend du degré de physico-dépendance et de la dose d'antagoniste administrée. L'utilisation d'antagoniste des narcotiques chez de telles personnes doit être évitée dans la mesure du possible. Si un antagoniste des narcotiques se révèle nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient physiquement dépendant, il faut prendre de grandes précautions à l'administration, c'est-à-dire ajuster la posologie et commencer le traitement avec 10 à 20 % de la dose initiale recommandée habituelle.

L'évacuation gastrique, qui permet l'élimination du médicament non absorbé, peut être utile, surtout dans les cas de présentations à libération prolongée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) ne doit être utilisé que chez les patients pour qui d'autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, n'ont pas été tolérées ou chez lesquels ces options ne permettent pas une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).

Les capsules M-ESLON doivent être avalées entières; le fait d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les capsules de M-ESLON peut causer la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dépression respiratoire**).**

Toutes les doses d'opioïdes impliquent un risque inhérent d'effets indésirables fatals ou non fatals. Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé que la dose de 90mg (équivalent à 90mg de morphine) de M-ESLON ne soit pas dépassée. Le risque de chaque patient doit être évalué avant de leur prescrire M-ESLON, puisque la probabilité d'expérimenter des effets indésirables sévères peut dépendre du type d'opioïdes, du niveau de douleur, ainsi que du propre seuil de tolérance du patient.

De plus, il faut évaluer l'intensité de la douleur de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et de déterminer s'il faut continuer d'utiliser M-ESLON (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

Ce produit n'a été comparé à aucune autre préparation de morphine à libération prolongée en vente sur le marché canadien et n'est donc pas substituable.

Il faut individualiser l'administration et la posologie de morphine en gardant à l'esprit les propriétés du médicament. De plus, la nature et l'intensité de la ou des douleurs ressenties, ainsi que l'état

global du patient doivent être pris en considération. Tout autre médicament donné précédemment ou concomitamment est d'une importance particulière.

Comme c'est le cas avec d'autres analgésiques narcotiques puissants, l'administration de morphine pour traiter une douleur persistante doit être précédée d'une évaluation complète du patient et d'un diagnostic de la ou des douleurs précises et de leurs causes. Le recours à des narcotiques pour soulager la douleur chronique, y compris la douleur associée au cancer, aussi importante soit-elle, ne doit constituer qu'une partie de la démarche complète visant la maîtrise de la douleur et doit comprendre d'autres modalités de traitement ou pharmacothérapies, des mesures non médicamenteuses et un soutien psychosocial.

Pour obtenir des renseignements essentiels sur les détails importants de la prise en charge de la douleur associée au cancer, le lecteur peut souhaiter consulter le document suivant : *Douleurs cancéreuses, une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis des douleurs cancéreuses*, publié par Santé et Bien-être social Canada.

Les capsules peuvent être ouvertes, et les microgranules, mélangés avec de la nourriture molle ou des liquides ou administrés par sonde gastrique ou par gastrostomie aux patients souffrant de dysphagie (p. ex. cancer ORL) qui peuvent tirer profit de l'analgésie obtenue grâce à une préparation à libération prolongée.

Dose recommandée et ajustement posologique

Les exigences individuelles en ce qui concerne la dose varient considérablement selon l'âge du patient, son poids, ses antécédents médicaux, l'intensité de sa douleur et les analgésiques qu'il a pris précédemment.

La dose initiale la plus fréquente est de 30 mg de M-ESLON en capsules toutes les 12 heures.

Les capsules peuvent être ouvertes, et les microgranules, mélangés avec de la nourriture molle ou des liquides ou administrés par sonde gastrique ou par gastrostomie aux patients souffrant de dysphagie (p. ex. cancer ORL) qui peuvent bénéficier de l'analgésie obtenue grâce à une préparation à libération prolongée.

Les patients de plus de 50 ans tendent à avoir besoin de doses de morphine plus faibles que les sujets plus jeunes. Chez les personnes âgées et affaiblies et chez celles dont la fonction respiratoire est altérée ou dont la fonction rénale est réduite de façon significative, la dose initiale doit être égale à la moitié de la dose habituelle recommandée.

On peut faire passer à M-ESLON en capsules les patients qui prennent actuellement d'autres présentations à libération immédiate de morphine orale en leur donnant la même posologie quotidienne totale, également divisée en deux doses de M-ESLON administrées toutes les 12 heures.

Dans le cas des patients qui reçoivent un autre narcotique, il faut déterminer l'« équivalent morphinique oral » de l'analgésique qu'ils prennent à l'heure actuelle. Une fois qu'on a établi la dose quotidienne totale de l'analgésique actuel, on peut utiliser la table d'équivalence ci-après pour calculer la dose quotidienne orale approximative de morphine qui devrait leur fournir une analgésie équivalente. Cette dose quotidienne totale de morphine orale doit être ensuite également divisée en deux doses de M-ESLON administrées toutes les 12 heures.

Rotation des opioïdes : les ratios de conversion des opioïdes sont sujets à des variations de cinétique régies par la génétique et d'autres facteurs. Quand un opioïde est remplacé par un autre, il faut envisager de réduire la dose calculée de 25 à 50% afin de réduire au minimum le risque de surdose. Ensuite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien appropriée.

Table 1: Tableau de conversion des opioïdes^a

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

*** la dose maximale quotidienne de tramadol est 300 mg à 400 mg, selon la préparation

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

L'ajustement posologique est la clé du succès du 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. Des doses plus élevées peuvent être justifiées chez certains patients pour couvrir des périodes d'activité physique.

En raison des propriétés de libération prolongée de M-ESLON en capsules, on doit généralement laisser s'écouler 48 heures entre les ajustements posologiques. 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. Les augmentations de doses habituellement recommandées (toutes les 12 heures) sont de 30, de 60, de 90, de 120, de 150, de 180 et de 200 mg. Au-dessus de la dose de 200 mg (400 mg/jour), les augmentations doivent être de 30 à 60 mg/dose.

M-ESLON en capsules (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) est conçu pour permettre une administration aux 12 heures. Si la douleur survient 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. Cependant, si on le juge nécessaire pour optimiser les effets du

médicament, on peut administrer le produit toutes les 8 heures. Une administration plus fréquente (que toutes les 8 heures) n'est pas recommandée.

Ajustement ou réduction de la dose

Pendant les 2 ou 3 premiers jours de soulagement réel de sa douleur, le patient peut somnoler ou dormir pendant des périodes prolongées. Cela peut être pris à tort comme l'effet d'une dose excessive d'analgésique plutôt que comme le premier signe de soulagement chez un patient épuisé par la douleur. La dose doit donc être maintenue pendant au moins 3 jours avant d'être réduite, pourvu que la sédation ne soit ni excessive ni associée à des symptômes d'instabilité et de confusion et que l'activité respiratoire et les autres signes vitaux soient convenables. Si une sédation excessive persiste, il faut en rechercher la ou les raisons. Parmi les causes possibles, on peut citer : prise concomitante de sédatifs, insuffisance hépatique ou rénale, exacerbation de l'insuffisance respiratoire, administration d'une dose plus élevée que celle tolérée par un patient âgé ou maladie plus grave que soupçonnée. Si on doit réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau après 3 ou 4 jours en prenant des précautions s'il devient évident que la douleur n'est plus maîtrisée convenablement.

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

Après avoir réussi à soulager une douleur intense, il faut essayer périodiquement de réduire la dose de narcotique. Un changement de l'état du patient ou une amélioration de son état mental peut permettre l'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet du traitement par un analgésique narcotique. Les patients sous traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

Il faut indiquer aux patients que le fait de réduire ou de cesser la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être rétabli, il faut le faire à la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

Les narcotiques ne soulagent pas efficacement la douleur dysesthésique, la névralgie postzostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat d'analgésiques opiacés chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleurs, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets. La douleur sans stimulus nociceptif ne répond pas aux narcotiques.

Mise au rebut

En tout temps, M-ESLON doit être entreposé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants. Comme les enfants pourraient chercher à reproduire ce qu'ils ont vu, M-ESLON ne doit pas être administré en leur présence.

Afin d'éviter les expositions accidentelles, y compris chez les enfants et les animaux domestiques, les capsules périmées ou inutilisées de M-ESLON doivent être éliminées de façon appropriée dès que leur emploi n'est plus nécessaire. Si M-ESLON doit être entreposé avant sa mise au rebut, il doit être conservé dans un contenant 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.

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

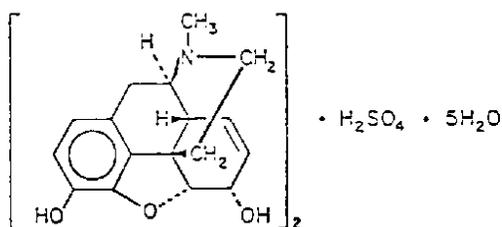
Nom commun

Sulfate de morphine

Nom chimique

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

Formule développée



Formule chimique

$(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Poids moléculaire

758,83

Description

Amas cubiques ou poudre fine ou fins cristaux aciculaires inodores, de couleur blanche. Substance inodore ou presque inodore. Un gramme se dissout dans 15,5 mL d'eau à 25 °C, 0,7 mL d'eau à 80 °C, 565 mL d'alcool, 240 mL d'alcool à 60 °C; le produit est insoluble dans le chloroforme et l'éther.

COMPOSITION

Une capsule de gélatine dure de M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) contient 10, 15, 30, 60, 100 ou 200 mg de sulfate de morphine sous forme de microgranules à libération prolongée.

Ingrédients non médicinaux (toutes les teneurs)

Amidon de maïs, dispersion polymérique d'éthylcellulose, polyoxyéthylène glycol 4000, saccharose, sébacate de dibutyle et talc; l'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et les agents colorants suivants : dioxyde de titane pour les capsules de 10 mg, dioxyde de titane et jaune de quinoléine WS (D&C Jaune n° 10) pour les capsules de 15 mg, dioxyde de titane et érythrosine (FD&C Rouge n° 3) pour les capsules de 30 mg, dioxyde de titane et jaune soleil FCF (FD&C Jaune n° 6) pour les capsules de 60 mg, dioxyde de titane et oxyde de fer noir pour les capsules de 100 mg, dioxyde de titane, rouge allura AC (FD&C Rouge n° 40) et bleu brillant FCF (FD&C Beu n° 1) pour les capsules de 200 mg. Sans tartrazine.

STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

PRÉSENTATIONS

M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée) est un médicament inscrit dans la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et le *Règlement sur les stupéfiants* et ne peut être vendu que sur présentation d'une ordonnance écrite par un praticien qualifié.

M-ESLON est vendu en cartons contenant des plaquettes alvéolées de 20 capsules de gélatine dure ayant les concentrations suivantes :

10 mg (capsule n° 4 portant les mentions « M-ESLON » et « 10 » imprimées en noir; corps et coiffe blanc opaque);

15 mg (capsule n° 4 portant les mentions « M-ESLON » et « 15 » imprimées en noir; coiffe jaune opaque et corps transparent naturel);

30 mg (capsule n° 4 portant les mentions « M-ESLON » et « 30 » imprimées en noir; coiffe rose opaque et corps transparent naturel);

60 mg (capsule n° 3 portant les mentions « M-ESLON » et « 60 » imprimées en noir; coiffe orange opaque et corps transparent naturel);

100 mg (capsule n° 2 portant les mentions « M-ESLON » et « 100 » imprimées en blanc; coiffe gris opaque et corps transparent naturel);

M-ESLON est également offert en flacons de polypropylène blanc opaque contenant 50 capsules, munis de bouchons de polyéthylène avec bandes d'inviolabilité.

M-ESLON 200mg est uniquement disponible en flacons de 50 capsules :

200 mg (capsule n° 0 portant les mentions « M-ESLON » et « 200 » imprimées en blanc; coiffe rouge opaque et corps transparent naturel)

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

La morphine réduit la contractilité musculaire et la quantité d'acétylcholine libérée par le muscle longitudinal de l'iléon isolé de cobaye.

In vivo, la morphine augmente le seuil de perception de la douleur, modifie la réaction à la douleur, supprime les réponses aux stimuli mécanique, thermique et électrique et, à doses élevées, provoque la catatonie chez la plupart des espèces (test de Straub sur la queue de souris). Chez le chat, l'administration sous-cutanée provoque excitation, frayeur, agressivité, incoordination et déplacements en cercles (morphinomanie). En général, la morphine augmente l'activité locomotrice.

À la dose de 20 mg/kg, la morphine triple le temps de réaction de la souris au test de la plaque chauffante. Chez les rongeurs, l'analgésie est liée à la dose.

À des doses faibles, la morphine augmente la fréquence respiratoire; à des doses élevées, elle ralentit la respiration. On a observé une diminution de 35 % de la fréquence respiratoire chez la souris. Chez le rat, une dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution de 86 % de la consommation d'oxygène après 120 minutes. Finalement, chez le lapin et le chien, il se produit une respiration de Cheyne-Stokes secondaire à la diminution de la réaction du centre respiratoire bulbaire au CO₂, son excitant physiologique.

Chez les rongeurs, la morphine provoque un changement biphasé dans la température du corps (essentiellement de l'hypothermie). Chez le rat et d'autres espèces, la naloxone bloque cet effet hypothermique et l'action analgésique de la morphine.

Chez le chien, comme chez l'être humain, la morphine provoque le myosis; chez le chat, elle entraîne la mydriase. Ces effets sont d'origine centrale.

L'administration répétée de morphine provoque des signes caractéristiques de tolérance et de la toxicomanie, ainsi que des symptômes de sevrage. Le singe, le chien et le rat montrent les principales caractéristiques du syndrome de dépendance observé chez l'être humain.

Chez le rat mâle, une baisse de la fertilité et des lésions chromosomiques des gamètes ont été reportées.

TOXICOLOGIE

Études de doses uniques

Les valeurs de la dose létale chez la moitié des animaux (DL_{50}) données dans le *Registry of toxic effects of chemical substances* figurent dans le tableau suivant :

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
Rat	Orale	461
	Intraveineuse	70
Souris	Orale	670
	Intraveineuse	200
Chien	Intraveineuse	316

Les symptômes de toxicité aiguë varient d'une espèce animale à l'autre. Chez la souris, les symptômes consistent en une excitation prononcée et des crampes, alors que le rat montre de l'akinésie et de la paralysie. Chez le chien, vomissements, diarrhée et tachycardie constituent les signes de toxicité. La toxicité aiguë est liée à l'âge. Le rapport de la DL_{50} chez la souris âgée de 30 jours par rapport à celle de 1 jour est de 6,2.

Une étude pour déterminer de nouveau la DL_{50} du sulfate de morphine sous forme de matière première administrée par voie orale a été menée en parallèle avec une étude portant sur les microgranules des capsules de M-ESLON (sulfate de morphine en capsules à libération prolongée). Le tableau ci-après résume les résultats :

Espèce	Souche	Nombre d'animaux sexe/groupe	Voie d'administration	Produit administré	Période d'observation	DL_{50}^* (mg/kg)
Souris	Swiss	10 femelles	orale	Sulfate de morphine	14 jours	1000
		10 mâles	orale		14 jours	1100
Rat	Wistar	10 femelles	orale	Sulfate de morphine	14 jours	675
		10 mâles	orale		14 jours	700
Souris	Swiss	10 femelles	orale	Microgranules contenant 364 mg de sulfate de morphine/g	14 jours	1164
		10 mâles	orale		14 jours	1310
Rat	Wistar	10 femelles	orale	Microgranules contenant 364 mg de sulfate de morphine/g	14 jours	764
		10 mâles	orale		14 jours	910

* Calculée selon la méthode de Lichfield et de Wilcoxon (*J Pharmacol Exp Ther* 1949, 96: 99-113).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ayhan IH, Randrup A
Behavioural and pharmacological studies on morphine-induced excitation of rats, possible relation to brain catecholamines.
Psychopharmacologia (Berl.), 1973; 29: 317-28.
2. Goldenthal EI
A compilation of values in newborn and adult animals.
Toxicol Appl Pharmacol 1971; 18: 185-207.
3. Iwamoto K, Klassen CD
First-pass effect of morphine in rats.
J Pharmacol Exp Ther 1977; 200(1): 236-44.
4. Martin GE, Naruse T
Differences in the pharmacological actions of intrathecally administered neurotensin and morphine.
Regulatory Peptides 1982; 3: 97-103.
5. Martin WR, Eades CG, Thomson JA, Huppler RE, Gilbert PE
The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non dependent and morphine dependent chronic spinal dog.
J Pharmacol Exp Ther 1976; 197(3): 517-32.
6. *Registry of toxic effects of chemical substances*
NIOSH 1981-82; 2: 758.
7. Rethy CR, Smith CB, Villarreal JE
Effects of narcotic analgesics upon the locomotor activity and brain catecholamine content of the mouse.
J Pharmacol Exp Ther 1971; 176(2): 472-9.
8. Ward SJ, Metcalf G, Roes JMH
The comparative pharmacology of morphine, ketocyclazocine and 2'-hydroxy-5,9-dimethyl-2'-allyl-6,7-benzomorphan in rodents.
J Pharm Pharmacol 1977; 12(29 suppl.): 54.
9. Ball M, Moore RA, FISHER A, Mcquay HJ, Allen MC, Sear J
Renal failure and the use of morphine in intensive care.
Lancet 1985; 1: 784-6.
10. Berkowitz BA
The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. Research review.
Clin Pharmacokin 1976; 1: 219-30.
11. Fell D, Chmielecki A, Smith G
Postoperative analgesia with controlled-release morphine sulfate: comparison with intramuscular morphine.
Br Med J 1982; 285: 92-4.

12. Hanks GW, Rose NM, Aherne GW, Piall EM, Fairfield S, Trueman T
Controlled-release morphine tablets. A double-blind trial in dental surgery patients.
Br J Anaesth 1982; 54: 479-86.
13. Hanks GW, Trueman T
Controlled-release morphine tablets are effective in twice-daily dosage in chronic cancer pain.
Dans : Wilkes E (ed): Advances in morphine therapy. 1983 International Symposium on pain control (Genève).
Int Congr Symp Series #64, Royal Society of Medicine 1984; 103-5.
14. Hanks GW, Aherne GW, Hoskin PJ, Turner P, Poulain P
Explanations for potency of repeated oral doses of morphine.
Lancet 1987: 723-4.
15. Jaffe JH, Martin WR
Opioid analgesics and antagonists.
Dans : Goodman & Gilman (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Ed.
Macmillan Publishing Co, New York 1985, pp 491-531.
16. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Grabinski PY, Houde RW
Narcotics in the elderly.
Med Clin N Am 1982; 66(5): 1079-89.
17. Kossmann B, Dick W, Bowdler J, Kilian J, Hecht M
Modern aspects of morphine therapy.
Dans : Wilked E (ed): Advances in morphine therapy. 1983 International Symposium on pain control (Genève).
Int Congr Symp Series #64, Royal Society of Medicine, 1984; 73-81.
18. Moore RA, McQuay HJ, Bullingham RES, Baldwin D, Allen MC
Systemic availability of oral slow-release morphine in man.
Ann Clin Biochem 1985; 22: 226-31.
19. Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA
Age related morphine kinetic.
Clin Pharmacol Ther 1983; 34(3): 364-8.
20. Pinnock CA, Derbyshire DR, Achola KJ, Smith G
Absorption of controlled release morphine sulfate in the immediate postoperative period.
Br J Anaesth 1986; 58: 868-72.
21. Slattery PJ, Boas RA
Newer methods of delivery of opiates for relief of pain. Review article.
Drugs 1985; 30: 539-51.
22. Twycross RG
Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine?
Pain 1977; 3: 93-104.

23. Twycross RG
Morphine and diamorphine in the terminally ill patient.
Acta Anaesth Scand 1982; Suppl. 74: 128-34.
24. Twycross RG Overview of analgesia.
Dans : Bonica JJ, Ventafridda V (eds): *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 2,
Raven Press, New York 1979, 617-33.
25. Twycross RG
Narcotic analgesics in clinical practice.
Dans : Bonica JJ *et al.* (eds): *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 5, Raven Press,
New York 1983; 435-59.
26. Twycross RG, Zenz M
The use of morphine by mouth in advanced cancer.
Die Anwendung von oralem Morphin bei inkurablen Schmerzen.
Anaesthesist 1983; 32: 279-83.
27. Vandenberghe HM, Soldin SJ, Macleod SM
Pharmacokinetics of Morphine: a review. 1984; 2: 321-5.
28. Vater M, Smith G, Aherne GW, Aitenhead AR
Pharmacokinetics and analgesic effect of slow-release oral morphine sulfate in volunteers.
Br J Anaesth 1984; 56: 821-7.
29. Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM
Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer.
Anaesthesia 1987; 42: 840-4.
30. Meed SD, Kleinman PM, Kantor TG, Blum RH, Savarese JJ
Management of cancer pain with oral controlled-release morphine sulfate.
J Clin Pharmacol 1987; 27(2): 155-61.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT AFIN D'UTILISER
VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÛRE ET EFFICACE
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

^NM-ESLON®

Sulfate de morphine en capsules à libération prolongée

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **M-ESLON** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce document étant un résumé, il ne donne pas tous les renseignements sur **M-ESLON**. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements sur **M-ESLON**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez M-ESLON comme il vous a été prescrit, vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez M-ESLON, surtout s'il n'est pas pris comme il a été prescrit. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Ne donnez jamais M-ESLON à quelqu'un d'autre, car vous pourriez mettre sa vie en danger. Même une dose unique de M-ESLON, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**
- **Les mères qui ont pris M-ESLON durant la grossesse (pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées) font courir le risque à leur bébé de présenter des symptômes de sevrage mettant la vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé s'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **il ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **il présente des tremblements (agitation);**
 - **il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.****Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.**
- **La prise de M-ESLON avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, un coma ou la mort.**

Pourquoi M-ESLON est-il utilisé?

M-ESLON est utilisé dans la prise en charge à long terme de la douleur lorsque :

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

M-ESLON NE doit PAS être utilisé « au besoin » pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre.

Comment M-ESLON agit-il?

M-ESLON contient de la morphine, un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelée « opioïdes », comme la codéine, le fentanyl, la morphine 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 M-ESLON?

Ingrédient médicamenteux : sulfate de morphine.

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, dispersion polymérique d'éthylcellulose, polyoxyéthylène glycol 4000, saccharose, sébacate de dibutyle et talc; l'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et les agents colorants suivants : dioxyde de titane pour les capsules de 10 mg, dioxyde de titane et jaune de quinoléine WS (D&C Jaune n° 10) pour les capsules de 15 mg, dioxyde de titane et érythrosine (FD&C Rouge n° 3) pour les capsules de 30 mg, dioxyde de titane et jaune soleil FCF (FD&C Jaune n° 6) pour les capsules de 60 mg, dioxyde de titane et oxyde de fer noir pour les capsules de 100 mg, dioxyde de titane, rouge allura AC (FD&C Rouge n° 40) et bleu brillant FCF (FD&C Bleu n° 1) pour les capsules de 200 mg.

Quelles sont les différentes doses et présentations de M-ESLON?

Les capsules de M-ESLON sont offertes en six concentrations :

10 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 10 » imprimées en noir; corps et coiffe blanc opaque);

15 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 15 » imprimées en noir; coiffe jaune opaque et corps transparent naturel);

30 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 30 » imprimées en noir; coiffe rose opaque et corps transparent naturel);

60 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 60 » imprimées en noir; coiffe orange opaque et corps transparent naturel);

100 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 100 » imprimées en blanc; coiffe gris opaque et corps transparent naturel);

200 mg (capsule portant les mentions « M-ESLON » et « 200 » imprimées en blanc; coiffe rouge opaque et corps transparent naturel).

N'utilisez pas M-ESLON si :

- Votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- Vous êtes allergique au sulfate de morphine, à d'autres opioïdes, ou à l'un ou l'autre des ingrédients de M-ESLON;
- Vous présentez une douleur légère ou depuis peu de temps, qui peut être maîtrisée par un usage occasionnel d'analgésiques, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- Vous souffrez d'asthme grave ou avez de la difficulté à respirer ou des problèmes pulmonaires;
- Vous souffrez d'une maladie caractérisée par un dysfonctionnement de l'intestin grêle (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen.
- Vous souffrez d'une maladie de la vésicule biliaire ou du canal cholédoque, ou de troubles du pancréas.
- Vous avez une blessure à la tête ou présentez d'autres risques de convulsions;
- Vous souffrez d'alcoolisme;
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en travail d'accouchement;
- Certaines structures tubulaires de votre corps, tels des vaisseaux sanguins ou des replis de votre intestin, ont été réunies de façon chirurgicale;
- Vous avez une cirrhose grave;
- Vous avez subi une intervention chirurgicale des voies biliaires;
- Vous avez moins de 18 ans.
- Vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex. : sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou séléginine).
- Vous allez subir, ou avez récemment subi une chirurgie planifiée.

Pour réduire les effets secondaires et vous assurer d'une utilisation adéquate, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre M-ESLON. Informez-le de toute maladie ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, par exemple :

- Vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance;
- Vous avez une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- Votre pression artérielle est basse;
- Vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- Vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- Vous avez subi récemment ou allez subir une intervention chirurgicale;
- Vous avez des problèmes avec votre glande thyroïde, vos glandes surrénales ou votre prostate;
- Vous souffrez de migraines;
- Vous souffrez de drépanocytose

Autres mises en garde importantes :

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

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas M-ESLON pendant la grossesse ou

l'allaitement ni pendant le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. M-ESLON peut causer des problèmes respiratoires à l'enfant à naître ou à votre nourrisson.

Conduite de véhicules et opération de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de M-ESLON sur vous.

M-ESLON peut causer :

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

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

Atteinte des glandes surrénales : Vous pourriez présenter une atteinte des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Cela signifierait que vos glandes surrénales produiraient des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

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

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de M-ESLON.

Syndrome sérotoninergique : M-ESLON peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare, mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez M-ESLON en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée de M-ESLON peut être associée à des problèmes sexuels et reproducteur, comme :

- une baisse du désir sexuel,
- une difficulté à obtenir et à maintenir une érection
- une infertilité,
- absence de règles pendant plus de 3 mois consécutifs

Augmentation de la sensibilité à la douleur : vous pouvez remarquer une augmentation de la sensibilité à la douleur malgré la prise de doses croissantes. Votre médecin décidera si un changement de dose ou de médicament s'impose.

Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines et minéraux, les suppléments naturels ou les traitements de médecine douce.

Interactions possibles avec M-ESLON :

- L'alcool, y compris les médicaments avec et sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant votre traitement par M-ESLON. Cette association peut entraîner de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.
- Les autres sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence causée par M-ESLON.
- Les autres analgésiques opioïdes (contre la douleur).
- Les anesthésiques généraux (utilisés durant les interventions chirurgicales).
- Les médicaments utilisés pour aider à dormir ou diminuer l'anxiété.
- Les antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). M-ESLON ne doit pas être administré en même temps que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), et ce, jusqu'à 14 jours avant le début du traitement par M-ESLON.
- Les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels graves comme la schizophrénie.
- Les antihistaminiques (contre les allergies).
- Les antiémétiques (pour prévenir les vomissements).
- Les médicaments administrés pour traiter les spasmes musculaires ou les douleurs au dos.
- La warfarine et les autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour prévenir ou dissoudre les caillots de sang).
- Les antirétroviraux, les antifongiques et les antibiotiques.
- Certains médicaments pour le cœur (bêtabloquants).
- Le millepertuis
- Rifampicine (un antibiotique)

Comment prendre M-ESLON :

Avalez les capsules entières, ou vous pouvez les ouvrir et saupoudrer leur contenu sur vos aliments. Ne pas briser, mâcher, dissoudre ou écraser les capsules de M-ESLON afin d'éviter la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de sulfate de morphine.

M-ESLON doit être pris régulièrement toutes les 12 heures (avec 120 à 180 mL d'eau) pour prévenir la douleur jour et nuit. Si votre douleur empire, vous causant de l'inconfort, communiquez immédiatement avec votre médecin qui pourra décider d'ajuster votre posologie quotidienne de M-ESLON.

Votre posologie initiale de M-ESLON figurera clairement sur l'étiquette de votre flacon de médicament. Suivez les instructions de l'étiquette à la lettre; c'est très important. Si votre posologie est modifiée, assurez-vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit. Et suivez ces nouvelles instructions à la lettre.

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 la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. La prise de doses supérieures est associée à un risque accru d'effets indésirables et de surdose.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de M-ESLON. Assurez-vous d'utiliser M-ESLON seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez M-ESLON, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Interruption du traitement :

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de M-ESLON si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise de M-ESLON. Cela doit se faire lentement, afin d'éviter des symptômes incommodants, comme les suivants :

- courbatures;
- diarrhée;
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- nervosité ou agitation;
- écoulement nasal;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- accélération des battements du cœur (tachycardie);
- troubles du sommeil;
- augmentation inhabituelle de la sudation;
- palpitations;
- fièvre inexpliquée;
- faiblesse;
- bâillements.

En réduisant ou en cessant la prise d'opioïdes, votre organisme tolérera moins ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommenciez à prendre M-ESLON à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances de M-ESLON :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres capsules de M-ESLON. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre approvisionnement actuel soit épuisé.

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir d'ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en

charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de capsules de M-ESLON, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Les signes de surdose comprennent :

- respiration anormalement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême.

Une surdose peut résulter en une infection pulmonaire, une perte de conscience et la mort.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose omise. Ne prenez pas deux doses en même temps. Si vous oubliez plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer votre traitement.

Quels sont les effets secondaires possibles de M-ESLON?

La liste qui suit ne contient pas tous les effets secondaires possibles. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Somnolence, insomnie
- Étourdissements, évanouissement
- Nausées, vomissements, manque d'appétit, sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Baisse du désir sexuel, impuissance (dysfonction érectile), infertilité
- Confusion
- Étourdissements
- Somnolence

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre M-ESLON.

Effets secondaires graves et directives			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, flaccidité des muscles (muscles flasques) ou manque de tonus musculaire, peau moite et froide.			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Obstruction des intestins (accumulation de selles durcies) : douleurs abdominales, grave constipation, nausées.			√
Syndrome de sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration.		√	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		√	
Pression artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée.			√
FREQUENCE INCONNUE Sensibilité accrue à la douleur et/ou sensation de brûlure		√	

Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes incommodes, des effets secondaires qui ne sont pas énumérés dans ce document ou qui deviennent assez graves pour nuire à vos activités quotidiennes.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage:

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

Élimination :

Ne jetez jamais M-ESLON 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 de plus amples renseignements sur M-ESLON :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé (elle contient également cette section destinée aux patients). Vous pouvez obtenir une copie de cette monographie en visitant le site Web d'Ethypharm Inc. à www.ethypharm.fr/ethypharm-canada/ ou en téléphonant à Ethypharm Inc. au 1-800-347-1675.

Ce document a été rédigé par Ethypharm Inc.

Dernière révision : 11 juin 2019