

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

^NM-EDIAT[®]

Sulfate de morphine en capsules à libération immédiate

Capsules, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, voie orale

Analgésique opioïde

Ethypharm Inc.
1200 avenue McGill Collège, Suite 1500
Montréal, Québec
H3B 4G7

Date d'approbation initiale :
19 janvier 2009

Date de révision :
31 octobre 2024

Numéro de contrôle : 287412

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	10/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	10/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et/ou risque d'usage abusif	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Apnée du sommeil	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Syndrome thoracique aigu chez les patients atteints de drépanocytose	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et/ou risque d'usage abusif et Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions indésirables cutanées graves	10/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	10/2024

TABEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABEAU DES MATIÈRES.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	8
4.4 Administration.....	11
4.5 Dose oubliée.....	11
5 SURDOSAGE.....	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes.....	21
7.1.2 Allaitement.....	22
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	22
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	24
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26

9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	32
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	32
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	33
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

M-EDIAT (sulfate de morphine en capsules à libération immédiate) est indiqué pour le soulagement de la douleur intense.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de M-EDIAT n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population.

1.2 Personnes âgées

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

M-EDIAT est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) ;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique ou que l'on soupçonne d'en être atteints (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type) ;
- chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës) ;
- chez les patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'un état de mal asthmatique ;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'hypoxie et/ou d'hypercapnie, et de cœur pulmonaire ;
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs ;
- chez les patients atteints d'une grave dépression du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et/ou d'un traumatisme crânien ;
- chez les patients atteints d'arythmies cardiaques ;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).
- chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) ; [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération immédiate, les capsules de M-EDIAT (sulfate de morphine) doivent être utilisées uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p.ex., les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Toxicomanie, abus et mésusage

M-EDIAT présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire M-EDIAT, il faut évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, [Toxicomanie, abus et mésusage](#)). M-EDIAT doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle pourrait survenir avec l'utilisation de M-EDIAT.

L'exposition du fœtus *in utero* ou du nourrisson par le biais du lait maternel est associée à un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou l'allaitement, respectivement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par M-EDIAT ou à la suite d'une augmentation de la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, [Dépression respiratoire](#)).

Les capsules de M-EDIAT doivent être avalées entières, ou les capsules peuvent être ouvertes, et les microgranules, mélangés avec de la nourriture. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre M-EDIAT peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort. Il convient en outre de renseigner les patients au sujet des risques liés à la prise d'opioïdes, incluant celui d'une surdose mortelle.

Exposition accidentelle

Même une seule dose de M-EDIAT ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle de morphine (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de M-EDIAT 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène, [Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#)).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de M-EDIAT doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des troubles graves ou la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#) et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour une utilisation contre la douleur aiguë, il est recommandé d'administrer M-EDIAT pendant un maximum de sept (7) jours à la dose la plus faible offrant un soulagement adéquat de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser 90 mg par jour de M-EDIAT. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire M-EDIAT, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de M-EDIAT (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

M-EDIAT doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

Les capsules de M-EDIAT doit être avalées entières, ou peuvent être ouvertes, et les microgranules, mélangés avec de la nourriture. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules de M-EDIAT peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, [Toxicomanie, abus et mésusage](#)).

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

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

Les capsules de M-EDIAT doivent être utilisées avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Considérations périopératoires](#)).

Il n'est pas indiqué d'administrer M-EDIAT par voie rectale.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

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

La dose initiale la plus fréquente est de 10 mg, par voie orale, toutes les 4 heures au besoin pour la douleur aiguë et toutes les 4 heures en administration continue pour la douleur chronique, ou comme prescrit par le médecin.

Les capsules M-EDIAT peuvent être ouvertes, et les microgranules, mélangés avec de la nourriture molle ou des liquides.

Patients de plus de 50 ans : Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes. Une dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié, ou moins, de la dose habituelle des sujets plus jeunes.

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

Une dépression respiratoire est survenue à la suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients âgés qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou qui recevaient ce traitement conjointement avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, [Dépression respiratoire](#) et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Personnes âgées](#)).

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par M-EDIAT

La dose initiale habituelle de M-EDIAT pour les patients adultes qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 5 mg ou de 10 mg, par voie orale, toutes les 4 heures.

Patients recevant actuellement des opioïdes

Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, il faut déterminer « l'équivalent oral de sulfate de morphine » de l'analgésique utilisé actuellement. Après avoir déterminé la dose quotidienne totale de l'analgésique actuellement utilisé, on peut consulter le tableau 1 (ci-dessous) pour calculer la dose orale quotidienne approximative de sulfate de morphine orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Habituellement, il est approprié de traiter un patient avec un seul opioïde à la fois. Des réductions de dose additionnelles doivent être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

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

Tableau 1 : Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir en équivalent morphine orale	Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg
Codéine	0,15	6,67	600 mg
Hydromorphone	5	0,2	18 mg
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose en équivalent morphine n'est pas établie de façon fiable		

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

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

Patients affaiblis

Chez les patients affaiblis et ceux qui présentent une insuffisance respiratoire ou une altération significative de la fonction hépatique et/ou rénale, la morphine doit être administrée avec prudence et à la moitié de la dose habituelle recommandée (voir [7.1 Populations particulières](#) et 10.3

Pharmacocinétiques, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il est recommandé de diminuer la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison du risque d'effets toxiques (voir 10.3 Pharmacocinétiques, Populations particulières et états pathologiques, [Insuffisance hépatique](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il est recommandé de diminuer la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave en raison du risque d'effets toxiques (voir 10.3 Pharmacocinétiques, Populations particulières et états pathologiques, [Insuffisance rénale](#)).

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

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

Ajustement posologique

Le succès d'un traitement par un analgésique opioïde repose sur l'ajustement posologique.

L'optimisation de la posologie adaptée au soulagement de la douleur du patient devrait viser l'administration régulière de la plus faible dose qui permettra d'atteindre l'objectif thérapeutique global qui est d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la posologie

La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître lors de l'administration prolongée des opioïdes, y compris M-EDIAT. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt soudain du traitement. Ces symptômes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, une augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, une fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements.

Une fois qu'on a obtenu le soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon périodique de réduire la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Chez les patients traités adéquatement par des analgésiques opioïdes et chez qui le retrait du médicament est graduel, ces symptômes sont habituellement légers (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Dépendance/tolérance](#)). La réduction de la dose doit être faite en fonction de chaque patient et sous la supervision d'un médecin.

Le patient doit être informé du fait que la diminution de la dose d'opioïde et/ou l'arrêt d'un tel traitement réduisent sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris par la suite, le patient doit instaurer le traitement à la plus faible dose et l'augmenter graduellement afin d'éviter une surdose.

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

Objectifs thérapeutiques et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par M-EDIAT, le professionnel de la santé et le patient doivent s'entendre sur une stratégie thérapeutique qui établira la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour l'arrêt du traitement. Durant le traitement, le patient et le médecin doivent communiquer fréquemment pour que ce dernier puisse évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, envisager l'arrêt éventuel du traitement et ajuster la dose, au besoin. Lorsque la poursuite du traitement par M-EDIAT comporte davantage de risques que de bénéfices, il faut réduire la dose progressivement afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage. Si la douleur n'est pas adéquatement maîtrisée, il faut envisager la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance ou de la progression d'une maladie sous-jacente (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Renseignements sur les conseils à donner aux patients](#)).

Durée du traitement

M-EDIAT ne doit pas être utilisé au-delà de la durée nécessaire.

4.4 Administration

Les capsules M-EDIAT doivent être prises avec un verre d'eau.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou la ligne sans frais de Santé Canada (1-844 POISON-X ou 1-844-764-7669).

Symptômes

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

Traitement

On verra tout d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et en instaurant une ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opioïdes, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle à la morphine. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose intraveineuse initiale habituelle de naloxone chez l'adulte est de 0,4 mg ou plus. On procédera en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée d'action de la morphine peut excéder celle de l'antagoniste,

le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

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

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

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbée par l'organisme.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération immédiate / 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, amidon de maïs, saccharose, talc ; l'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et un colorant (capsule 5 mg – carmin d'indigo ; capsule 10 mg – azorubine; capsule 20 mg – rouge allura AC (FD&C Rouge N°40), bleu brillant FCF (FD&C Bleu N°1); capsule 30 mg – carmin d'indigo, jaune de quinoléine WS (D&C Jaune N°10)).

Formes posologiques :

5 mg : Capsule avec coiffe et corps bleu clair transparent, portant la mention "5 mg" imprimée en blanc, contenant des microgranules de forme sphérique et de couleur blanc-cassé à jaunâtre.

10 mg : Capsule avec coiffe et corps rouge standard transparent, portant la mention "10 mg" imprimée en blanc, contenant des microgranules de forme sphérique et de couleur blanc-cassé à jaunâtre.

20 mg : Capsule avec coiffe et corps bleu standard transparent, portant la mention "20 mg" imprimée en blanc, contenant des microgranules de forme sphérique et de couleur blanc-cassé à jaunâtre.

30 mg : Capsule avec coiffe et corps vert foncé transparent, portant la mention "30 mg" imprimée en blanc, contenant des microgranules de forme sphérique et de couleur blanc-cassé à jaunâtre.

Conditionnement :

M-EDIAT est offert en cartons contenant des plaquettes alvéolées de 20 capsules ainsi qu'en flacons de 50 capsules de gélatine dure.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » qui figure au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

On doit aviser les patients de ne pas donner M-EDIAT à d'autres personnes que le patient à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. M-EDIAT doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

M-EDIAT doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé qui connaissent bien l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur, ainsi que la reconnaissance et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

En présence de maladies, telles que les cancers malins, dans lesquelles le soulagement de la douleur est le principal objectif, l'administration de très fortes doses d'opioïdes est associée à des crises épileptiques et à une myoclonie.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent M-EDIAT, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure de sulfate de morphine pourrait se produire, particulièrement si les doses sont élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de sulfate de morphine ou de passer à un autre opioïde.

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, M-EDIAT est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, M-EDIAT doit être prescrit et manipulé avec précaution. Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant que des opioïdes leur soient prescrits. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, comme M-EDIAT, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance, ou de troubles de santé mentale, notamment la dépression majeure et l'anxiété. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Les capsules de M-EDIAT sont destinées à une utilisation par voie orale seulement. Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être mâchées ou écrasées, ou peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur les aliments. L'utilisation abusive des formes posologiques orales peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients de la capsule entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques pouvant également être mortels.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements destinés aux patients doit être fournie au patient avec les capsules M-EDIAT.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent les capsules M-EDIAT :

1. Les patients doivent savoir que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. Les patients doivent savoir que M-EDIAT contient de la morphine, un analgésique opioïde.
3. Les patients doivent savoir que M-EDIAT ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas modifier la dose de M-EDIAT sans avoir consulté un médecin. Les capsules M-EDIAT doivent être avalées entières, ou les capsules peuvent être ouvertes et les microgranules saupoudrées sur de les aliments. Ne pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les capsules en raison du risque de surdose mortelle de morphine.
4. Il faut aviser les patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables qui surviennent au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
5. Les patients ne doivent pas combiner M-EDIAT avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner des troubles graves ou la mort.
6. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec M-EDIAT.
7. Il faut avertir les patients traités par M-EDIAT que si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de M-EDIAT plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition des symptômes de sevrage.
8. Il faut aviser les patients que M-EDIAT pourrait causer des convulsions s'ils présentent un risque de convulsions ou s'ils souffrent d'épilepsie. On doit aviser les patients qu'ils ne doivent pas prendre M-EDIAT s'ils souffrent de troubles épileptiques. On doit aussi aviser les patients de cesser de prendre M-EDIAT s'ils présentent une crise épileptique pendant la prise de M-EDIAT, et de consulter un médecin sans tarder.
9. Les patients doivent être informés que les effets indésirables les plus fréquents liés à M-EDIAT sont la constipation, les étourdissements, l'hyperhidrose, les nausées, la sédation et les vomissements. En cas d'aggravation des symptômes, ils doivent obtenir des soins médicaux sans tarder.
10. Il faut aviser les patients que M-EDIAT peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex., la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). Il faut conseiller aux patients qui commencent à prendre M-EDIAT ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine, à moins de tolérer les effets de M-EDIAT.
11. Les patients doivent être avertis que M-EDIAT est un médicament lié à un risque de toxicomanie. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.

12. Les patients doivent savoir que M-EDIAT ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. Il faut aviser les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre M-EDIAT. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre M-EDIAT.

Cardiovasculaire

Hypotension

L'administration de morphine peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Ces patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'hypotension après l'instauration du traitement par M-EDIAT ou un ajustement de la dose.

L'utilisation de M-EDIAT chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance, une dépendance physique et psychologique, ainsi qu'un trouble de l'usage des opioïdes peuvent se développer à la suite de l'administration de M-EDIAT.

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

En outre, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence d'une vraie toxicomanie ; il est caractérisé par une utilisation abusive à des fins non médicales.

L'abus ou le mésusage intentionnel de M-EDIAT peut entraîner une surdose et/ou le décès. Le risque de trouble de l'usage des opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents, frères ou sœurs) de troubles d'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs et chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex., dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par M-EDIAT et en cours de traitement, le professionnel de la santé et le patient doivent s'entendre sur les objectifs thérapeutiques et sur un plan pour la fin du traitement (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Objectifs thérapeutiques et arrêt du traitement](#)). Avant et durant le traitement, le patient doit aussi être informé du risque d'apparition du trouble de l'usage des opioïdes et des signes de ce trouble. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur médecin si de tels signes se manifestent.

Il faut surveiller chez les patients des signes comportementaux de recherche de substances (p. ex., demandes précoces de renouvellement d'ordonnance). Ces substances comprennent les opioïdes et les médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). En cas de signes et symptômes de trouble de l'usage des opioïdes, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste opioïde. 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

M-EDIAT est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être à risque plus élevé d'acquiescer une dépendance à M-EDIAT ; une extrême prudence et une sensibilisation sont de mise pour minimiser ce risque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut avertir les patients que M-EDIAT peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines activités potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés de la morphine et d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Endocrinien/métabolisme

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 la survenue d'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'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Gastro-intestinal

Il a été démontré que la morphine et autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. La morphine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et est également contre-indiquée chez les patients atteints d'iléus paralytique et d'appendicite ([2 CONTRE-INDICATIONS](#), 8.1 Aperçu des effets indésirables, [Nausées et vomissements](#) et 8.1 Aperçu des effets indésirables, [Constipation](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

La morphine peut causer un dysfonctionnement et des spasmes du sphincter d'Oddi et faire augmenter la pression intrabiliaire et le risque de symptômes liés aux voies biliaires et de pancréatite. Les opioïdes peuvent aussi entraîner une diminution des sécrétions biliaires et pancréatiques ou une élévation du taux d'amylase sérique. Il faut éviter d'administrer de la morphine aux patients présentant des troubles hépatobiliaires. On doit surveiller les patients atteints d'une maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes, notamment une pancréatite aiguë. La morphine est contre-indiquée en présence de pancréatite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Neurologique

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) [incluant les benzodiazépines et l'alcool]

On doit administrer la morphine uniquement avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des 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, ainsi qu'une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant le traitement par M-EDIAT, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)). 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-EDIAT 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 une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients exposés à un risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associés à l'utilisation conjointe de dépresseurs du

SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites.

M-EDIAT 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), 8.1 Aperçu des effets indésirables, [Sédation](#) et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

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

Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs

La morphine contenue dans M-EDIAT peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains tableaux cliniques. Par conséquent, la morphine ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La morphine peut abaisser le seuil convulsif chez les patients ayant spécial des antécédents d'épilepsie.

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel ayant été signalé avec la morphine, y compris M-EDIAT, surtout pendant l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, [Agents sérotoninergiques](#)).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex., tachycardie, bouffées congestives) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, un des signes suivants est observé :

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

Si le traitement concomitant par M-EDIAT et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation étroite du patient est conseillée, surtout au moment de la mise en route du traitement et des augmentations de la dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, [Agents sérotoninergiques](#)). En cas de toxicité sérotoninergique soupçonnée, il faut envisager l'abandon des agents sérotoninergiques.

Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine et la capacité d'élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent augmenter grandement en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. Les analgésiques opioïdes, y compris la morphine, peuvent entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. Chez ces patients, la morphine ne doit pas être utilisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie liée aux opioïdes consiste en une augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde

plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie liée aux opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexpliquée de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas d'hyperalgésie induite par les opioïdes soupçonnée, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à une stratégie sans opioïde pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Considérations péri-opératoires

M-EDIAT n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour le soulagement de la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par M-EDIAT dans les 24 heures précédant l'intervention et ne doivent pas prendre M-EDIAT immédiatement après l'intervention.

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

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (par exemple, par un anesthésiste).

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

M-EDIAT ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale à moins que le patient soit ambulatoire et que ses fonctions gastro-intestinales soient normales.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Une utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de libido, un dysfonctionnement érectile ou l'infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

- **Risque tératogène**

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé d'opioïdes durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage observé chez les adultes, peut s'avérer mortel.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes se manifeste par de l'irritabilité, de l'hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des pleurs stridents, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une impossibilité de prendre du poids. Sa survenue, sa durée et sa gravité varient en fonction de l'opioïde consommé, de la durée de la consommation, du moment où la mère a pris sa dernière dose et de la quantité prise ainsi que de la vitesse d'élimination de la drogue par le nouveau-né.

M-EDIAT est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Respiratoire

Dépression respiratoire

On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes des opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes. La morphine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiration préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Bien qu'une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de M-EDIAT, le risque est plus élevé à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par M-EDIAT et à la suite d'augmentations de la dose. La dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis puisque chez ces patients, la pharmacocinétique ou la clairance du médicament peuvent être différentes de celles observées chez les patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement de la dose appropriés de M-EDIAT sont essentiels pour diminuer le risque de dépression respiratoire. Une surestimation de la dose de M-EDIAT, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Chez ces patients, l'utilisation d'un analgésique non opioïde doit être envisagée, si possible (voir 7.1 Populations particulières, [Groupes vulnérables](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par M-EDIAT et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de M-EDIAT pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de M-EDIAT est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil). Les opioïdes produisent une augmentation proportionnelle à la dose du risque d'ACS. Il faut évaluer régulièrement les patients pour détecter la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose des opioïdes ou, au besoin, d'abandonner le traitement par les opioïdes, en respectant les pratiques exemplaires de réduction des doses d'opioïdes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Syndrome thoracique aigu chez les patients atteints de drépanocytose

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

Peau

Réactions indésirables cutanées graves

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une réaction pouvant mettre la vie en danger ou entraîner la mort, ont été signalés en association avec un traitement par la morphine. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 10 premiers jours du traitement. Il faut informer les patients des signes et symptômes de la PEAG et les aviser de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent de tels symptômes.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ce type de réaction cutanée, il faut interrompre le traitement par la morphine et envisager un autre traitement.

7.1 Populations particulières

Groupe vulnérables

La morphine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents de convulsions, de surconsommation d'alcool, de toxicomanie, de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et de trouble de l'usage des opioïdes (usage abusif et dépendance). En outre, la dose doit être réduite chez les personnes âgées ou affaiblies, les patients dont la fonction hépatique est réduite ou qui sont atteints d'insuffisance rénale grave, d'insuffisance pulmonaire grave, de la maladie d'Addison, de troubles hépatobiliaires, d'hypotension accompagnée d'hypovolémie, d'hypothyroïdie, de myxoedème, de psychose toxique, d'une hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement urétral.

L'administration d'analgésiques opioïdes, y compris la morphine, peut masquer la présence ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

On doit également utiliser avec précaution les analgésiques opioïdes, y compris la morphine, chez les patients qui vont subir une intervention chirurgicale des voies biliaires, étant donné que l'agent peut causer un spasme du sphincter d'Oddi.

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée chez l'humain. M-EDIAT traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes,

contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène, [Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas interrompre leur traitement abruptement, car une telle approche pourrait entraîner des complications pour la grossesse comme une fausse couche ou la naissance d'un enfant mort-né. Il convient de réduire lentement la dose, sous la supervision d'un médecin, afin d'éviter les effets indésirables graves pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, M-EDIAT est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent, ainsi que durant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si M-EDIAT est administré à une patiente de cette population.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de M-EDIAT n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, [Personnes âgées](#)).

Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes. On doit administrer la morphine avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou affaiblies. La dose initiale devrait être la moitié de la dose habituelle recommandée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de M-EDIAT sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets secondaires le plus souvent observés avec M-EDIAT sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation, et vomissements.

Sédation

La sédation est un effet indésirable fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les patients qui en prennent pour la première fois. La sédation peut également s'expliquer en partie par le soulagement de la douleur persistante qui permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïde doit être réduite et les autres causes possibles de sédation doivent être recherchées, par exemple : administration concomitante d'un agent dépresseur du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases au cerveau, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter à nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis, et ils peuvent être soulagés si le patient s'allonge. En raison de la clairance plus lente du médicament chez les patients de plus de 50 ans, la dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié, ou moins, de la dose habituelle chez les sujets plus jeunes.

Nausées et vomissements

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

Constipation

Pratiquement tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base régulière. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé par des opioïdes. Des laxatifs

stimulants, des émoullients fécaux, et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

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

Peu fréquents : œdème périphérique

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

Troubles cardiaques :

Rares : évanouissements, palpitations

Fréquence inconnue : tachycardie supraventriculaire, bradycardie

Troubles auriculaires et labyrinthiques :

Peu fréquents : vertiges

Troubles endocriniens :

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

Troubles oculaires :

Peu fréquents : troubles visuels

Fréquence inconnue : myosis

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : constipation, nausées

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

Peu fréquents : dyspepsie, iléus, altération du goût

Troubles hépatiques et biliaires :

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : douleurs biliaires, exacerbation d'une pancréatite

Troubles du système immunitaire :

Peu fréquents : hypersensibilité

Fréquence inconnue : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Troubles du système nerveux :

Fréquents : étourdissements, céphalées, contractions musculaires involontaires, somnolence

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

Fréquence inconnue : allodynie, hyperalgésie, syndrome d'apnée centrale du sommeil

Troubles psychiatriques :

Fréquents : confusion, insomnie

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

Fréquence inconnue : pharmacodépendance, dysphorie, troubles de la pensée

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : rétention urinaire

Fréquence inconnue : spasme de l'urètre

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : bronchospasme, œdème pulmonaire, dépression respiratoire

Fréquence inconnue : diminution de la toux

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : hyperhidrose, éruption cutanée

Peu fréquents : urticaire

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, hypotension

Fréquence inconnue : hypertension

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la mise en marché de la morphine. La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence d'une façon fiable ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

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

Déficience androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant une déficience androgénique 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 déficience androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Pharmacodépendance : L'utilisation répétée de M-EDIAT peut mener à une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque de chaque patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Dépendance/tolérance](#)).

Intoxication à la sérotonine / Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés durant l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sérotoninergiques.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont aussi été signalés chez des patients traités par l'hydromorphone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène, [Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes](#)).

Spasme du sphincter d'Oddi

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Les risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peuvent entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).
 - La prescription concomitante de M-EDIAT et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC doit être réservée aux patients chez lesquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
 - Envisager de réduire la dose des dépresseurs du SNC quand ils sont prescrits en concomitance.
 - Rechercher chez les patients les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent exacerber les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut causer une anxiété, une confusion et une dépression respiratoire. M-EDIAT est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions avec les 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 (par exemple, d'autres opioïdes, des sédatifs, des hypnotiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des tranquillisants, des myorelaxants, des anesthésiques généraux, des antipsychotiques, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques, des antiémétiques, de la gabapentine, de la prégabaline, du baclofène et 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. Suivre les patients de près pour détecter les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, [Interactions avec](#)

[les dépresseurs du système nerveux central \(SNC\) \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#) et [Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)). M-EDIAT ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables dangereux.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[SNC\] \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

En général, il est possible de contrer les effets de la morphine à l'aide d'acidifiants et de les potentialiser avec des alcalinisants. L'analgésie produite par la morphine est amplifiée par les amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol.

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

Administration conjointe avec des opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste : Les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par analgésique opioïde agoniste pur comme la morphine. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la morphine et/ou précipiter les symptômes de sevrage chez ces patients.

IMAO : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. M-EDIAT est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Agents sérotoninergiques : L'administration concomitante de sulfate de morphine et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, [Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique](#)).

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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Appareil cardiovasculaire

La morphine peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique sont notamment le prurit, les bouffées vasomotrices, une rougeur oculaire, la transpiration et l'hypotension orthostatique.

Système nerveux central

Chez l'humain, les principales actions pharmacologiques de la morphine ont lieu dans le SNC ; analgésie, somnolence, changements d'humeur, torpeur, dépression respiratoire, nausées ou vomissements et myosis.

La morphine entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable à une diminution de la réponse des centres respiratoires du tronc cérébral à des augmentations de la tension de dioxyde de carbone (CO₂) et à la stimulation électrique.

La morphine a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester à des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

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

Système endocrinien

Les opioïdes, comme le sulfate de morphine, peuvent influencer sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et des symptômes cliniques dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

Appareil digestif et autres muscles lisses

La morphine cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus augmente jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Une diminution des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères du taux d'amylase sérique sont parmi les autres effets induits par les opioïdes.

Système hépatobiliaire

Les opioïdes peuvent entraîner un spasme du sphincter d'Oddi.

Système immunitaire

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

Relation entre la concentration et l'efficacité

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

Relation entre la concentration et les effets indésirables

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

La dose de M-EDIAT doit être personnalisée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), car la dose analgésique efficace adaptée à certains patients sera trop élevée pour être tolérée par d'autres patients.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La morphine est rapidement absorbée quand elle est administrée par voie orale, par voie rectale ou en injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Distribution : Une fois absorbée, la morphine se distribue dans les muscles squelettiques, les reins, le foie, le tractus intestinal, les poumons, la rate et le cerveau. Le volume de distribution de la morphine est d'environ 3 à 4 L/kg. La morphine se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 35 %. Bien que le principal site d'action de la morphine soit le SNC, seules de faibles quantités parviennent à traverser la barrière hématoencéphalique. La morphine traverse également la membrane placentaire (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)) et a été décelée dans le lait

maternel.

Métabolisme : En raison du métabolisme de « premier passage » dans le foie, l'effet d'une dose administrée par voie orale est moindre que celui d'une dose parentérale. Administrée de façon régulière, la morphine orale a une puissance équivalente au tiers de la puissance d'une injection intramusculaire. Les principales voies du métabolisme de la morphine comprennent la glucuroconjugaison dans le foie, qui produit des métabolites dont le morphine-3-glucuronide ou M3G (environ 50 %) et le morphine-6-glucuronide ou M6G (environ 5 à 15 %), ainsi que la sulfatation dans le foie, qui produit le sulfate de morphine-3-éthéré. Une petite fraction (moins de 5 %) de la morphine est déméthylée. Le M3G ne contribue pas de façon significative à l'effet analgésique. Bien que le M6G ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique, il a été démontré qu'il exerce des effets agonistes opioïdes et analgésiques chez l'humain.

Élimination : La morphine est excrétée principalement dans l'urine sous forme de morphine-3-glucuronide. La formation de métabolites des glucuronides est moins importante lorsque la morphine est administrée par voie rectale comparativement à la voie orale. Environ 7 à 10 % d'une dose de morphine est excrétée dans les selles par l'intermédiaire de la bile.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre M-EDIAT.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de la morphine est significativement altérée chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. La clairance de la morphine est ralentie chez cette population, ce qui entraîne une augmentation correspondante de la demi-vie. Le rapport d'aire sous la courbe (ASC) plasmatique entre le M3G et le M6G d'une part et la morphine d'autre part est également réduit chez ces patients, ce qui indique une diminution de l'activité métabolique. Aucune étude adéquate sur la pharmacocinétique de la morphine n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Patients atteints d'insuffisance hépatique](#) et [7.1. Populations particulières](#)).
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de la morphine est altérée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'ASC de la morphine augmente et sa clairance ralentit. Les métabolites M3G et M6G s'accumulent dans une proportion plusieurs fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les témoins en bonne santé. Aucune étude adéquate sur la pharmacocinétique de la morphine n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, [Patients atteints d'insuffisance rénale](#) et [7.1. Populations particulières](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les capsules M-EDIAT à la température ambiante (15 à 30°C), dans un endroit sec.

Élimination

M-EDIAT 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. Les capsules de M-EDIAT non utilisées ou périmées doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires afin de prévenir les expositions accidentelles au produit, notamment chez les enfants et les animaux de compagnie. M-EDIAT ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

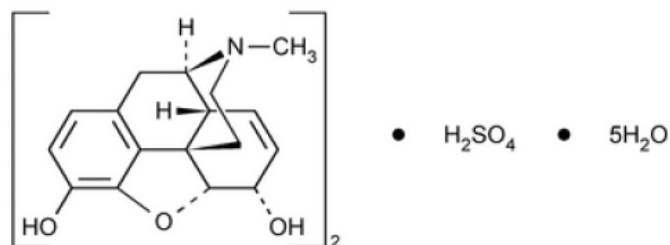
Substance pharmaceutique

Nom commun : Sulfate de morphine

Nom chimique : Morphinan-3,6-diol, 7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methyl, (5 α ,6 α)-, sulfate (2:1) (sel), pentahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : (C₁₇H₁₉NO₃) • H₂SO₄ • 5H₂O
758,8 g/mol (forme pentahydrate)
668,8 g/mol (forme anhydre)

Formule de structure :



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

Caractéristiques du produit :

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

Solubilité : Soluble dans l'eau (1:21) et dans l'éthanol (1:1000).
Pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'études cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Chez l'animal

Tableau 3 – Valeurs de la dose létale de morphine chez l'animal

Toxicité aiguë	DL ₅₀ par voie orale
Souris	650 mg/kg
Rats	460 mg/kg
Cobayes	1 000 mg/kg

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

Chez l'humain

La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais, étant donné les grandes différences de sensibilité individuelle aux opioïdes, il est difficile de déterminer avec précision la dose toxique ou létale de tout opioïde.

La présence de douleur ou de tolérance a tendance à diminuer les effets toxiques de la morphine. Certaines données publiées laissent supposer que chez un sujet ne ressentant pas de douleur et n'ayant jamais reçu de morphine, la dose orale mortelle serait supérieure à 120 mg. Des patients recevant un traitement de longue durée par la morphine administrée par voie orale auraient absorbé plus de 3 000 mg/jour sans toxicité apparente.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

MS•IR®, (comprimés de sulfate de morphine à libération immédiate) 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg.
Numéro de contrôle de la présentation : 285440, Monographie de produit. Date de révision : 23 août 2024. Purdue Pharma.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^NM-EDIAT®

Sulfate de morphine en capsules à libération immédiate

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-EDIAT** 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui si de nouveaux renseignements au sujet de **M-EDIAT** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez M-EDIAT comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec le prescripteur du médicament (par exemple, votre professionnel de la santé).
- Les capsules M-EDIAT doivent être avalées entières, ou peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur les aliments. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre la capsule, car cela peut être dangereux et entraîner un trouble grave ou la mort.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez M-EDIAT, particulièrement s'il n'est pas pris comme vous l'a prescrit votre médecin. Les nourrissons sont exposés à un risque de problèmes respiratoires menaçant leur pronostic vital si leur mère utilise des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement.
- Ne donnez jamais M-EDIAT à quelqu'un d'autre, car cela pourrait causer sa mort. Même une dose unique de M-EDIAT, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle. Ceci est encore plus susceptible de se produire chez les enfants.
- Si vous prenez M-EDIAT alors que vous êtes enceinte, pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre enfant risque de présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance de votre enfant et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre enfant 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 a des tremblements (il est agité);
 - il a des selles, des éternuements, des bâillements ou des vomissements plus fréquents, ou il a de la fièvre;Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre enfant.
- La prise de M-EDIAT en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, un coma ou la mort.

Pour quoi M-EDIAT est-il utilisé ?

M-EDIAT est un médicament utilisé pour soulager la douleur.

Comment M-EDIAT agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients dans M-EDIAT ?

Ingrédient médicinal : sulfate de morphine

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose, amidon de maïs, saccharose, talc ; l'enveloppe de la capsule contient de la gélatine et un colorant (capsule 5 mg – carmin d'indigo ; capsule 10 mg – azorubine ; capsule 20 mg – rouge allura AC (FD&C Rouge n° 40), bleu brillant FCF (FD&C Bleu n°1) ; capsule 30 mg – carmin d'indigo, Jaune de quinoléine WS (D&C Jaune n° 10)).

M-EDIAT est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les capsules M-EDIAT sont offertes en quatre dosages :

5 mg (capsule bleu clair avec la mention « 5 mg » imprimée en blanc)

10 mg (capsule rouge avec la mention « 10 mg » imprimée en blanc)

20 mg (capsule bleue avec la mention « 20 mg » imprimée en blanc)

30 mg (capsule vert foncé avec la mention « 30 mg » imprimée en blanc)

Ne prenez pas M-EDIAT si :

- votre professionnel de la santé ne vous a pas prescrit ce médicament ;
- vous êtes allergique à la morphine ou à tout autre ingrédient de M-EDIAT ;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres classes d'analgésiques, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance ;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires ;
- vous souffrez de troubles cardiaques ;
- vous présentez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins ;
- vous avez une douleur intense à l'abdomen (p. ex., en raison d'une appendicite ou d'une pancréatite) ;
- vous présentez une augmentation de la pression dans votre crâne, ou vous souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une tumeur au cerveau ;
- vous avez des crises d'épilepsie ou avez des antécédents d'épilepsie ;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique ;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlylcypromine, du moclobémide ou de la sélégiline) ;
- vous devez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie au cours des 24 dernières heures ;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou vous êtes en travail ou en train d'accoucher ;
- vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre M-EDIAT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables 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 de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool ;
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie ;

- si vous êtes atteint de drépanocytose ;
- si vous avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil) ;
- si votre tension artérielle est basse
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale ;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense ;
- si vous avez déjà eu des problèmes de pancréas ou de vésicule biliaire ;
- si vous avez des problèmes touchant la thyroïde, les glandes surrénales ou la prostate ;
- si vous avez de la difficulté à uriner ;
- si vous avez plus de 50 ans ;
- si vous avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile ;
- si vous avez des problèmes de circulation (p. ex., votre corps ne reçoit pas assez d'oxygène et de nutriments pour fonctionner normalement à cause d'un manque d'irrigation sanguine ;
- si vous prévoyez de boire de l'alcool ; la consommation d'alcool pendant que vous prenez M-EDIAT peut causer des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez M-EDIAT.
- si vous prenez des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes ou des psychotropes. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- si vous souffrez de migraines.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance et toxicomanie relatives aux opioïdes

Comme tous les opioïdes, M-EDIAT peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Le sulfate de morphine peut également entraîner une toxicomanie, même aux doses habituelles. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. La tolérance signifie qu'avec le temps, une dose plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le même degré d'analgésie. Il est important de consulter votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la toxicomanie, la dépendance physique ou la tolérance. Votre professionnel de la santé devrait faire preuve du même degré de prudence que pour les autres opioïdes pris par voie orale quand il vous prescrit et administre M-EDIAT. L'utilisation à long terme de ces médicaments n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement

N'utilisez pas M-EDIAT pendant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre bébé alors qu'il est encore dans votre ventre, ou par le lait maternel après l'accouchement. M-EDIAT peut entraîner des problèmes respiratoires menaçant le pronostic vital chez le fœtus ou le nourrisson nourrit au sein.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez M-EDIAT, il est important de ne pas cesser de prendre ce médicament de façon soudaine. Vous pourriez provoquer une fausse couche ou mettre au monde un enfant mort-né. Votre professionnel de la santé vous expliquera comment cesser graduellement de prendre M-EDIAT, sous sa supervision, de façon à éviter des effets nuisibles graves pour l'enfant à naître.

Conduite d'un véhicule et opération de machines

Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de M-EDIAT sur vous. M-EDIAT peut causer :

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

En général, ces effets peuvent se produire après la première dose ou après une augmentation de la dose.

Troubles des glandes surrénales

Une insuffisance surrénalienne pourrait apparaître, c'est-à-dire un trouble qui touche les glandes surrénales et dans lequel celles-ci ne produisent plus certaines hormones en quantités suffisantes.

Vous pourriez présenter des symptômes tels que :

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

Vous pourriez être plus susceptible de présenter un trouble des glandes surrénales si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un (1) mois. Votre professionnel de la santé pourrait procéder à des tests, vous prescrire un autre médicament ou diminuer graduellement votre dose de M-EDIAT.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique)

M-EDIAT peut causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare mais potentiellement fatal qui peut occasionner des modifications graves dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique pourrait apparaître si vous prenez M-EDIAT en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements ;
- soubresauts, raideurs, secousses ou spasmes musculaires, réflexes aigus, perte de coordination ;
- fréquence cardiaque rapide, modifications de la tension artérielle ;
- confusion, agitation, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation d'opioïdes à long terme peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle pourrait aussi occasionner une réduction de la libido (désir d'avoir des relations sexuelles), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil.

Douleur aggravée

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

Dépistages et examens

Votre professionnel de la santé surveillera aussi régulièrement les signes de mésusage ou d'abus.

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesure à prendre** » pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé 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.

Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants peuvent causer des interactions médicamenteuses graves avec :

- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété ;
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC), qui ralentissent le système nerveux central, notamment :
 - d'autres opioïdes qui soulagent la douleur (p. ex., la méthadone, la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine),
 - les hypnotiques qui aident à dormir,
 - les antidépresseurs utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine; les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la paroxétine ; les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme le millepertuis),
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs,
 - les myorelaxants utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène),
 - les anesthésiques généraux utilisés pendant une intervention chirurgicale,
 - les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., la chlorpromazine, la pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone et la rispéridone),
 - les antihistaminiques utilisés pour soulager les symptômes d'allergies,
 - les antiémétiques utilisés pour la prévention des nausées et des vomissements (p. ex., le dompéridone, le granisétron, le dolasétron et l'ondansétron),
 - les sédatifs pouvant accentuer la somnolence,
 - la prégabaline, utilisée pour soulager la névralgie (douleur à un nerf),
 - la gabapentine, utilisée pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le traitement de l'épilepsie,
 - les bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle,
 - l'alcool, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez M-EDIAT, car cela peut entraîner de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle ;
 - les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas M-EDIAT avec des IMAO ou si vous avez pris des IMAO dans les 14 derniers jours.

Les produits qui suivent pourraient aussi être associés à des interactions médicamenteuses avec M-EDIAT :

- les anticonvulsivants (pour les crises d'épilepsie);
- les anticoagulants utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins (p. ex., la warfarine et d'autres coumarines) ;
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (comme les triptans).

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

Comment prendre M-EDIAT :

Les capsules M-EDIAT :

- doivent être prises de façon régulière, généralement toutes les 4 à 6 heures ou selon les directives de votre professionnel de la santé ;
- doivent être prises avec un grand verre d'eau ;
- ne doivent pas être utilisées au-delà de la durée nécessaire.

Avalez les capsules entières, ou les capsules peuvent être ouvertes et le contenu saupoudré sur la nourriture. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les capsules, car cela pourrait être dangereux et pourrait causer un trouble grave ou la mort.

Dose habituelle :

La dose prescrite est personnalisée, c'est-à-dire qu'elle a été calculée juste pour vous. Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre professionnel de la santé à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose efficace pour maîtriser votre douleur. Il est recommandé de ne pas prendre M-EDIAT pendant plus de sept (7) jours. Si vous devez prendre M-EDIAT pendant plus longtemps, votre professionnel de la santé déterminera quelle est la meilleure dose qui vous convient pour réduire le risque d'effets secondaires ou de surdose. Des doses plus élevées peuvent être associées à davantage d'effets secondaires et à un risque accru de surdose.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez toujours besoin de M-EDIAT. Assurez-vous d'utiliser M-EDIAT seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si des effets secondaires se manifestent pendant que vous prenez M-EDIAT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Arrêt du traitement :

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise de M-EDIAT si vous le prenez depuis plus de quelques jours. Votre professionnel de la santé vous expliquera comment cesser graduellement de prendre M-EDIAT, sous sa supervision. Vous devez diminuer graduellement la dose avant de cesser complètement de prendre le médicament pour éviter l'apparition de symptômes inconfortables comme :

- les courbatures ;
- la diarrhée ;
- la chair de poule ;
- la perte d'appétit ;
- les nausées ;
- la nervosité ou l'agitation ;
- l'écoulement nasal ;
- les éternuements ;

- les tremblements ou les frissons ;
- les crampes d'estomac ;
- les battements cardiaques rapides (tachycardie) ;
- les troubles du sommeil ;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration ;
- les palpitations cardiaques ;
- la fièvre inexpliquée ;
- la faiblesse ;
- les bâillements.

Si vous réduisez ou interrompez votre traitement par un opioïde, l'accoutumance de votre corps à ce traitement diminuera. Si vous reprenez le traitement, vous devrez le faire à la dose la plus faible. Une surdose est possible si vous recommencez le traitement avec la dernière dose prise avant de cesser graduellement de prendre M-EDIAT.

Renouvellement de votre ordonnance de M-EDIAT :

Une nouvelle ordonnance écrite de votre professionnel de la santé est nécessaire chaque fois que vous avez épuisé votre réserve de M-EDIAT. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

Seul le médecin responsable de votre traitement doit vous prescrire ce médicament. Ne demandez pas à un autre médecin de vous remettre une ordonnance pour ce médicament, à moins que vous changiez de professionnel de la santé pour prendre en charge votre douleur.

Surdosage :

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

Les signes d'une surdose peuvent comprendre :

- une respiration anormalement lente ou faible ;
- des étourdissements ;
- de la confusion ;
- une somnolence extrême ;
- une faiblesse, des crampes ou des douleurs musculaires ;
- une contraction ou une dilatation des pupilles ;
- une perte de la forme et du tonus musculaires ;
- une peau froide et moite ;
- un rythme cardiaque lent ;
- une tension artérielle basse ;
- une leucoencéphalopathie toxique (maladie qui touche la substance blanche du cerveau) ;

Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez :

- **une dose**, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose manquée ;
- **plusieurs doses de suite**, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de reprendre le

traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-EDIAT ?

En prenant M-EDIAT, 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.

Voici certains des effets secondaires :

- somnolence ;
- insomnie ;
- étourdissements ;
- évanouissement ;
- nausées, vomissements ou perte d'appétit ;
- sécheresse de la bouche ;
- maux de tête ;
- troubles de la vue ;
- faiblesse ou manque de coordination des mouvements musculaires ;
- démangeaisons ;
- éruption cutanée ;
- transpiration ;
- constipation ;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité ;
- douleur intense à l'abdomen qui s'estompe avant de réapparaître (p. ex., spasme du sphincter d'Oddi [muscle qui régule le passage de la bile et du liquide pancréatique dans l'intestin]).

Discutez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez un traitement par M-EDIAT.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FREQUENT			√
Crises convulsives : tremblements incontrôlables accompagnés ou non de pertes de conscience			√
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas			
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère.	✓		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38°C) ou une rigidité musculaire.			✓
FREQUENCE INCONNUE			
Trouble de la glande surrénale : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissement ou tension artérielle basse.			✓
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil.		✓	
Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (réactions cutanées sévères qui peuvent aussi toucher d'autres organes) : Desquamation (peau qui pèle), écailles ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales ; démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, coloration rouge, jaune ou violacée de la peau ; enflure et rougeur des yeux ou du visage ; impression d'avoir la grippe, fièvre, frissons,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
courbatures, enflure des ganglions, toux ; essoufflement, douleur ou gêne thoracique.			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais au 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 :

- **Gardez les capsules M-EDIAT non utilisées ou périmées dans un endroit sûr afin de prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez les capsules à température ambiante (15 à 30°C), dans un endroit sec.
- **Gardez M-EDIAT sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils pourraient décider de vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. Si un enfant ingère accidentellement une dose de M-EDIAT, obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.**

Élimination :

Ne jetez jamais les capsules de M-EDIAT dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de M-EDIAT :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible 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.ethypharm.fr/ethypharm-canada/, ou peut être obtenu en contactant Ethypharm Inc. au 1-800-347-1675.

Le présent dépliant a été rédigé par Ethypharm Inc.

Dernière révision : 31 octobre 2024.