

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NMS Contin[®]

**Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée
15, 30, 60, 100 et 200 mg**

**Purdue Pharma Std.
Analgésique opiacé**

Purdue Pharma

575 Granite Court
Pickering, ON
L1W 3W8

N° de contrôle : 130745

DATE DE RÉVISION :
24 décembre 2010

[®]Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée **MS Contin**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

N^oMS Contin[®]

**Comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée
15, 30, 60, 100 et 200 mg**

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Analgésique opiacé

ACTIONS

La morphine est un analgésique opiacé qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs opiacés saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'homme, la morphine produit toute une gamme d'effets, y compris l'analgésie, la constipation due à une baisse 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 sautes d'humeur, notamment l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations du système endocrinien et du système nerveux autonome.

La morphine est rapidement absorbée quand elle est administrée par voie orale, par voie rectale ou en injection s.-c. ou i.m. En raison du métabolisme de « premier passage » dans le foie, l'effet d'une dose orale est moindre que celui d'une dose parentérale. Administrés de façon régulière, la morphine orale a une puissance équivalente au tiers de la puissance d'une injection intramusculaire.

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

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

L'absorption des comprimés à libération prolongée est équivalente à celle des comprimés à libération immédiate ou des formules liquides et n'est pas influencée de façon significative par la présence d'aliments. En état d'équilibre dynamique, les comprimés à libération prolongée permettent d'obtenir les taux de pointe de morphine environ 4 à 5 heures après l'administration de la dose et les niveaux thérapeutiques persistent pendant 12 heures.

Avec une gamme posologique allant de 60 à 600 mg/jour pour les comprimés **MS Contin**, on a observé un rapport linéaire entre la concentration plasmatique moyenne et la dose.

INDICATIONS

MS Contin® (sulfate de morphine à libération prolongée) est indiqué pour le soulagement de la douleur intense qui exige l'emploi prolongé d'une préparation analgésique opiacée.

CONTRE-INDICATIONS

MS Contin® (sulfate de morphine à libération prolongée) ne doit pas être administré aux patients présentant les états suivants : hypersensibilité aux analgésiques opiacés, à la morphine ou à toute composante du produit; asthme aigu ou autres troubles obstructifs des voies respiratoires et dépression respiratoire aiguë; cœur pulmonaire; arythmies cardiaques; alcoolisme aigu; delirium tremens; dépression grave du SNC; troubles convulsifs, augmentation de la pression intracrânienne ou céphalo-rachidienne; traumatisme crânien; tumeur cérébrale; abdomen aigu soupçonné (p. ex., iléus paralytique); prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).

MISES EN GARDE

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

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

On doit aviser les patients de ne pas donner MS Contin à d'autres personnes que le patient pour qui il a été prescrit, et, à ce titre, une utilisation inappropriée peut avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **MS Contin**, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

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

Abus des formulations opiacées : **MS Contin** consiste en une matrice de polymère destinée à un usage oral seulement. L'abus peut mener au surdosage et à la mort. Ce risque augmente lorsque les comprimés sont écrasés, brisés ou mâchés, dissous et s'ils sont pris en même temps que de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. En cas d'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, spécialement le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions des valvules cardiaques.

Dépendance médicamenteuse : Comme pour les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique ont tendance à se développer à la suite de l'administration répétée de la morphine; son utilisation présente donc un potentiel d'abus et de développement d'une forte dépendance psychologique. **MS Contin**® doit donc être prescrit et employé avec le haut degré de prudence appropriée à l'utilisation des médicaments qui ont un fort potentiel d'abus. Le risque d'abus ne

constitue habituellement pas un problème chez les patients présentant des douleurs intenses et chez qui la morphine est indiquée de façon appropriée. Toutefois, en l'absence d'une indication claire pour un analgésique opiacé puissant, il faut soupçonner la possibilité de toxicomanie et y résister, chez les sujets sollicitant le médicament, en particulier les sujets ayant des antécédents et une tendance à l'emploi abusif de médicaments. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opiacés. Le patient recevant un traitement prolongé doit donc être sevré progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur.

Administration dans la toxicomanie et l'alcoolisme : **MS Contin** est un opiacé sans approbation dans la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation correcte chez les individus souffrant de dépendance médicamenteuse ou alcoolique, active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opiacée.

Dépression du SNC : On doit administrer la morphine uniquement avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques et d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent en résulter.

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires de la morphine. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre interruption des voies de transmission de la douleur ne devraient pas recevoir **MS Contin** à moins de 24 heures de l'intervention.

Administration pendant la grossesse : Les études animales réalisées avec la morphine et autres opiacés ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes. Chez l'humain, on ignore si la morphine peut être nocive pour le fœtus quand elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut influencer la capacité de reproduction. On ne prescrira **MS Contin** aux femmes enceintes que si le traitement s'avère vraiment nécessaire et si les avantages anticipés sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS

Dépression respiratoire : On doit utiliser la morphine avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du dioxyde de carbone sur le centre respiratoire et l'effet dépresseur de la morphine sur la respiration peut réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine, et la capacité d'élever la pression du liquide céphalo-rachidien, peuvent augmenter grandement en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée par le traumatisme. De plus, la morphine peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent le tableau clinique des patients souffrant d'un traumatisme crânien. Chez ces patients, on doit utiliser la morphine avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Hypotension : L'administration de morphine peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Pathologies abdominales aiguës : La morphine (et autres opiacés morphinomimétiques) s'est montrée capable de ralentir la motilité intestinale. La morphine peut masquer le diagnostic ou le tableau clinique des patients souffrant d'abdomen aigu.

Groupes vulnérables : On doit administrer la morphine avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou débilitées, aux patients dont la fonction hépatique ou rénale est très réduite et à ceux atteints d'insuffisance corticosurrénale (p. ex., maladie d'Addison), de troubles des voies biliaires, d'hypothyroïdie, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

On ne doit pas utiliser de morphine lorsqu'il y a une possibilité que survienne un iléus paralytique.

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

Travail, accouchement, mères allaitantes : La morphine traverse la barrière placentaire et son administration pendant le travail peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. On a retrouvé la morphine dans le lait maternel. On doit faire preuve de prudence si on administre la morphine à une femme allaitante.

Conduite automobile et manœuvre de machinerie dangereuse : La morphine peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou la manœuvre de machinerie. Les patients doivent en être avertis.

On doit également prévenir les patients des effets de la morphine quand elle est administrée avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opiacés, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool.

Interactions médicamenteuses : De façon générale, on peut contrecarrer les effets de la morphine avec des agents acidifiants et les potentialiser avec des agents alcalinisants.

L'effet analgésique de la morphine est potentialisé par les amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol. Les dépresseurs du SNC, comme les autres opiacés, les anesthésiques, les sédatifs, les hypnotiques, les neuroleptiques, les autres tranquillisants, l'hydrate de chloral, le glutéthimide ou la gabapentine peuvent augmenter les effets dépresseurs de la morphine et peuvent entraîner une dépression respiratoire, de l'hypotension, une sédation profonde ou le coma. Il ne faut pas prendre d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (y compris le chlorhydrate de procarbazine) à moins de deux semaines de l'utilisation. Les antihistaminiques à base de pyrazolidone, les bêta-bloquants et l'alcool peuvent aussi augmenter les effets dépresseurs de la morphine. Si on envisage un traitement par association, on devrait diminuer la dose de un ou des deux agents.

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

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

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les plus grands risques associés à la morphine, comme aux autres analgésiques opiacés, comprennent la dépression respiratoire et, à un moindre degré, la dépression circulatoire. L'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque sont survenus après l'administration orale ou parentérale de morphine.

Effets secondaires nécessitant des soins médicaux le plus souvent observés :

Les effets secondaires des analgésiques opiacés comme la morphine le plus fréquemment observés sont la sédation, les nausées, les vomissements, la constipation, la sensation vertigineuse, les étourdissements et l'hyperhidrose.

Sédation : La plupart des patients éprouvent un certain degré de sédation au début du traitement. Cela est dû au moins en partie au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue prolongée. La somnolence disparaît en général après trois à cinq jours et n'est habituellement pas source d'inquiétude dans la mesure où elle n'est pas trop marquée ni associée à un manque de stabilité ni à de la confusion. Si une sédation excessive persiste, on doit en chercher la raison. Par exemple : administration concomitante de sédatifs, insuffisance hépatique ou rénale, insuffisance respiratoire exacerbée, doses trop élevées pour pouvoir être tolérées par un patient âgé ou un patient plus malade que l'on croyait. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge. En raison de la clairance plus faible du médicament chez les sujets de plus de 50 ans, la dose appropriée dans ce groupe d'âge pourrait être la moitié ou moins de la dose habituelle des sujets plus jeunes.

Nausées et vomissements : Les nausées et vomissements surviennent fréquemment après l'administration de doses uniques d'opiacés ou comme effet secondaire précoce lors d'un traitement régulier par des opiacés. Quand on instaure un traitement prolongé par un opiacé en cas de douleur

chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Les patients qui reçoivent l'équivalent d'une dose unique de morphine de 20 mg ou plus toutes les 4 heures (60 mg toutes les 12 heures de **MS Contin**® [comprimés de sulfate de morphine à libération prolongée]) ont habituellement besoin d'un antiémétique au début du traitement. Les antiémétiques le plus fréquemment prescrits sont la prochlorpérazine et l'halopéridol à doses faibles. Les nausées et vomissements ont tendance à s'atténuer après une semaine environ, mais ils peuvent persister en raison d'une stase gastrique provoquée par les opiacés. Dans ces cas, la métoclopramide est souvent utile.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Dans certains cas, spécialement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique opiacé prolongé. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin.

Les autres effets secondaires comprennent :

Cardiovasculaires : évanouissements, hypotension, palpitations, syncope et tachycardie supraventriculaire

SNC : agitation, confusion, convulsions, céphalées, contractions musculaires involontaires, dysphorie, étourdissements, euphorie, faiblesse, hallucinations, humeur modifiée, insomnie, malaise, paresthésie, somnolence, troubles de la pensée, troubles de la vision et vertige

Dermatologiques : œdème, prurit, urticaire et autres éruptions cutanées

Endocriniens : un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique caractérisé par une hyponatrémie secondaire à la réduction de l'excrétion d'eau libre peut être dominant (la surveillance des électrolytes peut être nécessaire)

Gastro-intestinaux : anorexie, constipation, crampes, douleurs abdominales, dyspepsie, augmentation des enzymes hépatiques, iléus, nausées, perversion du goût, sécheresse de la bouche, spasme des voies biliaires, troubles digestifs et vomissements

Effets généraux : asthénie, bouffées vasomotrices, dépendance médicamenteuse, hyperhidrose, hypertonie, myosis, réaction allergique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, syndrome de sevrage des drogues et tolérance

Génito-urinaires : aménorrhée, baisse de la libido ou de la vigueur sexuelle, dysfonction érectile, rétention urinaire ou miction difficile

Métaboliques

et nutritionnels : œdème périphérique

Respiratoires : bronchospasme, dépression respiratoire, diminution de la toux et œdème pulmonaire

Syndrome de sevrage (abstinence) : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître en administration chronique. Un syndrome d'abstinence peut être précipité par l'arrêt du traitement opiacé ou par l'administration d'antagonistes des opiacés. Après l'interruption du traitement, les symptômes de sevrage suivants peuvent se manifester : bâillements, chair de poule, crampes d'estomac, diarrhée, douleur physique, éternuements, faiblesse, fièvre inexplicquée, hyperhidrose, nausées, nervosité ou agitation, perte d'appétit, rhinorrhée, tachycardie, tremblements ou frissons et troubles du sommeil. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour gérer une situation où une surdose de médicament est soupçonnée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Symptômes : Un surdosage grave de morphine se caractérise par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême qui évolue en stupeur ou en coma, une rhabdomyolyse évoluant en

insuffisance rénale, une flaccidité des muscles squelettiques, une froideur ou une moiteur de l'épiderme et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Le myosis extrême est un signe de surdosage narcotique, mais n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). La mydriase marquée plutôt que le myosis peut accompagner l'hypoxie dans le contexte du surdosage de la morphine. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opiacés, 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 i.v. 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 de l'action de la morphine, surtout en formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

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

Chez un individu physiquement dépendant des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera

fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ce sujet, dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration devrait se faire avec une extrême prudence, par ajustement posologique, en débutant par une dose représentant 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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 opiacés puissants, l'utilisation de la morphine pour soulager la douleur persistante doit être précédée d'une évaluation approfondie de l'état du patient ainsi que du diagnostic de la douleur spécifique et de ses causes. L'emploi d'opiacés 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.

Le lecteur pourra consulter les documents suivants pour obtenir des renseignements essentiels sur les points importants du soulagement de la douleur cancéreuse :

Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis des douleurs cancéreuses. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.

Twycross RG, Lack SA : Symptom control in far advanced cancer: Pain relief. Pitman, Londres, 1983.

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

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

Les patients de plus de 50 ans ont généralement besoin de doses de morphine beaucoup plus faibles que les patients plus jeunes. Chez les malades âgés et débilités, et en cas d'insuffisance respiratoire ou de réduction nette de la fonction rénale, la dose initiale devrait être la moitié de la dose habituelle recommandée.

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

Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer la « dose équivalente en sulfate de morphine orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique présentement employé, on peut se servir du tableau d'équivalence suivant pour calculer la posologie quotidienne approximative de sulfate de morphine orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette posologie quotidienne totale de morphine orale doit alors être divisée en deux doses égales de **MS Contin** administrées à 12 heures d'intervalle. Certains patients peuvent nécessiter une dose plus faible au moment de la conversion initiale; on ajustera ensuite la dose pendant l'administration chronique pour maintenir une analgésie optimale.

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par la morphine. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible de morphine à libération contrôlée (MS Contin), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

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

En raison des propriétés de libération prolongée de **MS Contin**, les ajustements posologiques doivent être généralement espacés de 48 heures. Si des augmentations de la dose sont nécessaires, elles doivent être proportionnellement plus élevées pour la faible dose (exprimées en pourcentage de la dose précédente) que pour une dose plus élevée. Les augmentations usuelles recommandées de la dose (q12h) des comprimés **MS Contin** sont de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 et 200 mg. Au-dessus de 200 mg/dose (400 mg/jour), les augmentations devraient être de 30 à 60 mg/dose.

MS Contin est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures. L'apparition répétée de percées de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement la nécessité d'une augmentation de la posologie, pas d'une augmentation de la fréquence des doses de morphine à libération prolongée. Toutefois, quand on le juge nécessaire pour obtenir les effets optimaux du médicament, on peut administrer les comprimés **MS Contin** toutes les 8 heures. Une administration plus fréquente (que q8h) n'est pas recommandée.

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu le soulagement satisfaisant de la douleur intense, on tentera de façon régulière de réduire la dose d'opiacé. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Si un arrêt de traitement se révèle nécessaire, on peut diminuer la dose de l'opiacé de la

façon suivante : la moitié de la posologie quotidienne précédente administrée q12h les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

Les analgésiques opiacés ne sont peut-être que partiellement efficaces à soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opiacé 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 assez rapidement d'autres formes de soulagement de la douleur chez ces sujets.

TABLEAU 1
ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE¹

Médicament	Dose équivalente (mg) ² (par comparaison avec 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Parentérale	Orale	
Agonistes puissants des opiacés :			
Morphine	10 ³	60 ³	3-4
Hydromorphone	1,5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépidine ⁴	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (rectale)	3-4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5-8	10-15	3-4
Agonistes faibles des opiacés :			
Codéine	120	200	3-4
Oxycodone	-	10-15 ⁶	2-4
Propoxyphène	50	100	2-4
Agonistes-antagonistes mixtes⁷ :			
Pentazocine ⁴	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

Références :

¹ Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.

Foley KM. The treatment of cancer pain. *New Engl J Med*, 1985, 313(2):84-95.

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. Dans : Aronoff GM, éditeur. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2^e éd. Baltimore (MD) : Williams et Wilkins; 1992. p. 359-68.

Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans : Wall PD, Melzack R, éditeurs. *Textbook of pain*. 3^e éd. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.

² **La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter les douleurs chroniques.**

³ **Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de la morphine est de six fois la dose injectable. En cas d'usage chronique toutefois, l'expérience clinique indique que ce rapport est de 2-3:1 (c'est-à-dire que 20 à 30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).**

⁴ Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

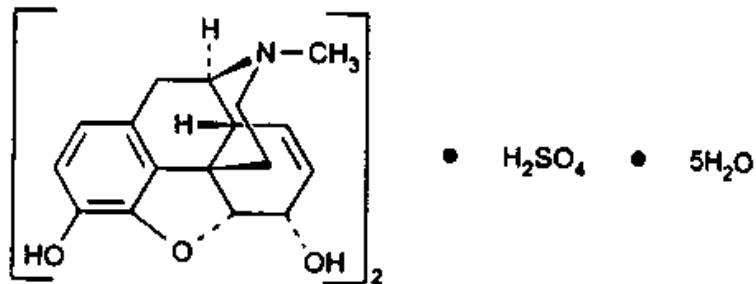
⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10 de la dose de morphine.

⁶ En association avec l'acétaminophène ou l'AAS. Dans la douleur aiguë, l'oxycodone orale en simple entité est deux fois plus puissante que la morphine orale.

⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients recevant des agonistes des opiacés purs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'appellation chimique du sulfate de morphine est le sulfate 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-17-méthylmorphinan-3,6 α -diol (2:1), pentahydrate (sel). Sa structure est comme suit :



Formule moléculaire : $(C_{17}H_{19}NO_3) \cdot H_2SO_4$

Poids moléculaire : 758,8 (forme pentahydrate)

668,8 (forme anhydre)

Description : Le sulfate de morphine se présente sous forme de poudre cristalline ou de cristaux en aiguilles blancs et inodores. Le sulfate de morphine est soluble dans l'eau (1:21) et dans l'éthanol (1:1000). Il est pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Composition :

Ingrédient actif : Sulfate de morphine

Ingrédients non médicinaux (toutes teneurs) : Alcool cétostéarylique, hydroxyéthylcellulose, lactose (15, 30, 60 mg seulement), stéarate de magnésium et talc

Enrobage 15 mg : Opadry OY-8855 Vert

- jaune de quinoléine (laque d'aluminium)
- bleu brillant F.C.F. (laque d'aluminium)
- carmin d'indigo (laque d'aluminium)
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol 400
- dioxyde de titane

Enrobage 30 mg : Opadry YS-1-4729 Pourpre

- rouge D & C n° 7 (laque au calcium)
- bleu brillant F.C.F. (laque d'aluminium)
- jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol 400
- polysorbate 80
- dioxyde de titane

Enrobage 60 mg : Opadry OY-3508 Orange

- jaune de quinoléine (laque d'aluminium)
- érythrosine (laque d'aluminium)
- jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol 400
- dioxyde de titane

Enrobage 100 mg : Opadry OY-8215 Gris

- carmin d'indigo (laque d'aluminium)
- hydroxypropylméthylcellulose
- oxyde de fer, jaune
- oxyde de fer, noir
- polyéthylèneglycol 400
- dioxyde de titane

Enrobage 200 mg : Opadry OY-5970

- carmin d'indigo
- érythrosine
- jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol 400
- dioxyde de titane

Stabilité et recommandations de conservation :

Conserver les comprimés à température ambiante (15 à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés **MS Contin** (sulfate de morphine à libération prolongée) sont offerts en teneurs de 15 mg (vert), 30 mg (violet), 60 mg (orange), 100 mg (gris) et 200 mg (rouge). Les comprimés sont enrobés, biconvexes, et portent l'impression PF d'un côté et 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg ou 200 mg (selon le cas) de l'autre. Les comprimés à 15, 30, 60 et 100 mg sont ronds, alors que le comprimé à 200 mg a la forme d'une capsule. Seul le comprimé à 200 mg est sécable et peut être fractionné en deux.

Les comprimés **MS Contin** à 15, 30, 60, 100 et 200 mg sont présentés en flacons de plastique opaques renfermant 60 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre des comprimés MS Contin. De plus, lisez les renseignements lorsque vous recevez vos renouvellements d'ordonnance, car il pourrait y avoir quelque chose de nouveau. Ces renseignements ne remplacent pas une conversation avec votre médecin sur votre état de santé ou votre traitement. Seuls votre médecin et vous pouvez décider si **MS Contin** vous convient. Partagez les renseignements de ce feuillet avec votre entourage.

Qu'est-ce que la morphine?

La morphine est un médicament utilisé pour traiter la douleur intense. Elle devrait vous permettre d'augmenter votre bien-être et de vivre de façon plus autonome. La morphine appartient à une classe de médicaments que l'on appelle généralement opiacés, opioïdes ou narcotiques, et qui comprend aussi la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone.

Votre douleur peut s'intensifier ou diminuer de temps en temps et votre médecin devra peut-être modifier la quantité de morphine que vous prenez (posologie quotidienne).

Qu'est-ce que MS Contin?

MS Contin est un comprimé à libération contrôlée contenant de la morphine. **MS Contin** est conçu de façon telle que la morphine est libérée lentement sur une période de 12 heures, vous permettant de prendre une dose toutes les 12 heures pour maîtriser votre douleur. **MS Contin** est utilisé pour traiter la douleur intense exigeant l'utilisation prolongée d'une préparation analgésique opiacée.

Les comprimés **MS Contin** sont offerts en cinq teneurs : 15 mg (vert), 30 mg (violet), 60 mg (orange), 100 mg (gris) et 200 mg (rouge). Vous devrez peut-être prendre plus d'une teneur de comprimés (comprimés de couleurs différentes) à la fois pour recevoir la posologie quotidienne totale prescrite par le médecin. Vous ne devriez pas prendre de comprimés **MS Contin** de 100 ou de 200 mg, à moins que vous ne preniez déjà la teneur de 60 mg, ou une dose équivalente d'un analgésique semblable, et que votre médecin ne vous ait avisé de passer aux comprimés de teneur plus élevée.

Avant de prendre MS Contin :

Votre médecin devrait tout connaître de votre état de santé avant de décider si **MS Contin** vous convient et quelle est la meilleure posologie quotidienne. Parlez à votre médecin de tous vos problèmes médicaux, spécialement les suivants : difficulté à respirer ou problèmes de poumons; traumatisme crânien; problèmes de reins ou de foie; problèmes gastro-intestinaux; tension artérielle basse; problèmes de prostate; rétrécissement de l'urètre (étroitesse inhabituelle de l'urètre); problèmes des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison; convulsions ou crises d'épilepsie; alcoolisme; hallucinations ou autres problèmes mentaux graves; abus présent ou passé de drogues ou toxicomanie.

Vous devriez dire aussi à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous avez l'intention de devenir enceinte pendant que vous prenez **MS Contin**, car ce médicament ne vous convient peut-être pas dans ces circonstances.

N'utilisez pas **MS Contin** si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- votre douleur est légère;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres analgésiques;
- vous avez subi des réactions allergiques graves (p. ex., éruptions cutanées graves, urticaire, problèmes de respiration, enflure de la bouche, de la langue, du visage ou d'autres endroits, ou étourdissements) lorsque vous avez pris un autre opiacé, notamment la morphine, ou l'un des ingrédients non médicinaux, dans le passé;
- vous avez un problème d'asthme grave ou des problèmes pulmonaires graves;
- vous avez un battement cardiaque irrégulier;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous avez une tumeur au cerveau;
- vous souffrez de convulsions;
- Vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures.

Comment prendre MS Contin :

Les comprimés MS Contin de 15, 30, 60 et 100 mg doivent être avalés entiers et ne doivent être ni brisés, ni mâchés, ni écrasés, ni dissous, puisque cela peut entraîner la libération d'un excès de morphine, ce qui pourrait vous faire beaucoup de tort. Seul le comprimé de 200 mg est sécable et peut être coupé en deux. Le demi-comprimé doit lui aussi être avalé intact.

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez MS Contin, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux.

Suivez exactement les directives de votre médecin. Les comprimés **MS Contin** doivent être pris de façon régulière toutes les 12 heures (avec 4 à 6 onces d'eau) pour prévenir la douleur toute la journée et toute la nuit. Si votre douleur s'intensifie et vous gêne, contactez immédiatement votre médecin, qui décidera peut-être d'ajuster votre posologie quotidienne de comprimés **MS Contin**.

Votre posologie quotidienne de **MS Contin** est clairement indiquée sur l'étiquette du flacon ou du paquet. Ne manquez pas de suivre exactement les directives indiquées sur l'étiquette; ceci est très important. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre posologie quotidienne sans consulter votre médecin. Si votre posologie quotidienne est modifiée par votre médecin, ne manquez pas de noter la nouvelle dose au moment où le médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles directives. Discutez régulièrement avec votre médecin de la maîtrise de votre douleur et de tout effet secondaire pour déterminer si vous avez encore besoin de **MS Contin**. Assurez-vous de n'utiliser **MS Contin** que pour le problème pour lequel il a été prescrit.

L'arrêt de MS Contin :

Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur la façon d'arrêter la prise de **MS Contin**. Vous ne devriez pas arrêter de prendre **MS Contin** tout d'un coup si vous l'avez pris pendant plus de quelques jours, puisque cela peut entraîner des symptômes inconfortables.

Après l'arrêt de **MS Contin**, vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être détruits.

Les effets secondaires que vous pourriez éprouver pendant que vous prenez MS Contin :

Les effets secondaires les plus courants que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, nausées, somnolence, étourdissements, vomissements, démangeaisons, céphalées, sécheresse de la bouche, faiblesse et transpiration. Parlez-en à votre médecin si ces problèmes se manifestent. Votre médecin vous prescrira peut-être un laxatif et/ou un émollient fécal pour aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **MS Contin**.

Si vous éprouvez un symptôme quelconque lié à la difficulté à respirer, comme une oppression thoracique ou un sifflement, un évanouissement ou un rythme cardiaque rapide, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

Les signes les plus importants de surdosage sont la suppression respiratoire (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion ou la somnolence extrême. Dans le cas où un surdosage est soupçonné, ou si un de ces symptômes survient, appelez immédiatement votre médecin et/ou composez votre numéro d'urgence local, et/ou votre centre antipoison régional, même si vous ne ressentez aucun malaise.

La prise de MS Contin avec d'autres médicaments :

Vous ne devriez pas prendre **MS Contin** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., Nardil®, Parnate®).

Parlez à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Votre médecin devrait décider si vous pouvez prendre **MS Contin** avec d'autres médicaments. Les voici :

- autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, barbituriques, phénothiazines, amphétamines, chlorpromazine, méthocarbamol, tranquillisants, certains médicaments pour le cœur (p. ex., bêta-bloquants), anticoagulants (coumarine ou autres anticoagulants), hydrate de chloral, glutéthimide (pas offert au Canada) et gabapentine;
- antihistaminiques ou somnifères (ces médicaments pourraient déprimer votre respiration ou votre niveau de conscience);
- médicaments que vous achetez vous-même sans ordonnance;
- tout remède à base de plantes médicinales que vous pouvez prendre.

Conduite automobile / autres activités :

Vous devriez éviter la conduite automobile, la manœuvre de machinerie dangereuse ou toute autre tâche nécessitant de la vigilance constante pendant les premiers jours de traitement par **MS Contin**, ou après un changement de votre posologie quotidienne, car vous pourriez éprouver de la somnolence ou de la sédation. Si la somnolence ou la sédation survient, n'entreprenez pas de telles activités avant d'en avoir parlé avec votre médecin.

Abus, toxicomanie et dépendance physique :

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie dans tous les opiacés. Certains patients, particulièrement ceux qui peuvent avoir abusé des drogues par le passé, peuvent avoir un risque plus élevé d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opiacés, notamment **MS Contin**.

Les patients qui ont pris **MS Contin** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne doivent pas arrêter brutalement de le prendre. Toutefois, la dépendance physique n'est pas la même chose que la toxicomanie.

Si vous avez des inquiétudes à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

Renouvellement de MS Contin :

Chaque fois que vous aurez besoin de plus de **MS Contin**, vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin au moins trois jours ouvrables avant l'épuisement de votre réserve de médicament.

Il est très important de ne sauter aucune dose. Si vous sautez une dose, prenez-la dès que possible, mais s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, alors sautez la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous sautez plusieurs doses de suite, parlez-en à votre médecin avant de recommencer.

N'essayez pas d'obtenir d'ordonnances supplémentaires de **MS Contin** auprès d'autres médecins – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous développez d'autres symptômes à la suite de la prise de **MS Contin**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Conservation de MS Contin :

MS Contin contient un médicament opiacé et doit être conservé dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'abus. Ne donnez **MS Contin** à aucune personne autre que celle pour qui il a été prescrit, puisque que cela peut lui faire beaucoup de tort, y compris la faire mourir. Gardez **MS Contin** hors de la portée des enfants. Un surdosage accidentel chez un enfant est dangereux et peut entraîner la mort. Gardez **MS Contin** dans un endroit frais et sec, entre 15 et 30 °C.

Ce feuillet résume les renseignements importants sur **MS Contin**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien, ou communiquez avec le fabricant, Purdue Pharma, au 1-800-387-5349.

PHARMACOLOGIE

La morphine est un alcaloïde phénanthrène extrait de l'opium. La morphine et ses dérivés exercent une interaction sur des récepteurs spécifiques situés essentiellement dans le cerveau, la moelle épinière et le plexus myentérique de la paroi intestinale.

Systeme nerveux central

Chez l'homme, la morphine exerce ses principaux effets pharmacologiques dans le SNC; analgésie, somnolence, sautes d'humeur, altérations mentales, dépression respiratoire, nausées ou vomissements et myosis.

La morphine produit une dépression respiratoire par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Elle déprime le réflexe de la toux par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour l'analgésie.

Tube digestif et autres muscles lisses

La morphine cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antré de l'estomac et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation.

Système cardiovasculaire

La morphine peut entraîner une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de libération d'histamine et/ou de vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées de chaleur, les yeux rouges, la transpiration et/ou l'hypotension orthostatique.

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

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

Une fois absorbée, la morphine se fixe de façon réversible aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 35 %. La morphine libre quitte alors rapidement la circulation et se concentre

dans le foie, les reins, les poumons, la rate et, à un degré moindre, les muscles squelettiques. Chez l'adulte, la morphine ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'en petites quantités. La demi-vie d'élimination moyenne de la morphine est de 2 à 3 heures, mais varie de façon marquée d'un sujet à l'autre. La principale voie d'élimination est le rein. Environ 7 à 10 % sont excrétés dans les selles par l'intermédiaire de la bile. La morphine conjuguée qui est excrétée dans la bile peut être hydrolysée et réabsorbée par le gros intestin. La conjugaison avec l'acide glucuronique constitue la principale voie métabolique pour la morphine. Les principaux métabolites sont le morphine-3-glucuronide (M3G) et le morphine-6-glucuronide (M6G). Les métabolites secondaires comprennent la normorphine, le morphine-3-6-diglucuronide et le sulfate de morphine-3-éthéré. Des différences dans la concentration des métabolites en fonction de la voie d'administration ont été démontrées dans une étude pharmacocinétique comparant l'administration orale et rectale de la morphine. Les rapports molaires de l'ASC moyenne entre le M6G et le M3G d'une part et la morphine d'autre part étaient plus élevés après l'administration de morphine par voie orale qu'après l'administration de morphine par voie rectale. La biodisponibilité générale et la concentration plasmatique de pointe du M6G et du M3G étaient nettement plus élevées après l'administration orale de morphine qu'après l'administration rectale. Par contre, la biodisponibilité générale de la morphine était plus faible après l'administration orale, bien que la différence n'ait pas de valeur statistique. L'administration de la morphine par voie rectale peut donc permettre d'éviter la biotransformation hépatique.

L'absorption orale des comprimés **MS Contin** est équivalente à celle des comprimés ou des préparations liquides à libération immédiate et n'est pas altérée de façon marquée par la présence d'aliments.

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

TOXICOLOGIE

Chez l'animal :

<u>Aiguë :</u>	<u>DL₅₀ par voie orale</u>
Souris	650 mg/kg
Rats	460 mg/kg
Cobayes	1000 mg/kg

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

Chez l'humain : La toxicité de la morphine peut être le résultat d'un surdosage, mais, étant donné les grandes différences de sensibilité individuelle aux dérivés de l'opium, il est difficile de déterminer avec précision la dose toxique ou mortelle de tout opiacé.

La présence de douleur ou de tolérance a tendance à diminuer les effets toxiques de la morphine. Certaines données publiées suggèrent que chez un sujet sain novice à la morphine, la dose orale mortelle serait supérieure à 120 mg. Certaines études ont indiqué que des patients recevant un traitement chronique avec la morphine administrée par voie orale ont absorbé plus de 3000 mg/jour sans toxicité apparente.

RÉFÉRENCES

1. Babul N, Darke AC. Disposition of morphine and its glucuronide metabolites after oral and rectal administration: evidence of route specificity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:286-92.
2. Babul N, Darke AC, Anslow JA, Krishnamurthy TN. Pharmacokinetics of two novel rectal controlled release morphine formulations. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:400-5.
3. Bianchi G, Ferretti P, Recchia M, Rocchetti M, Tavani A, Manara L. Morphine tissue levels and reduction of gastrointestinal transit in rats. Correlation supports primary action site in the gut. *Gastroenterology* 1983;85:852-8.
4. Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke AC. Twice-daily versus once-daily morphine sulfate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. *Support Care Cancer* 1999;7:280-3.
5. Brunk SF, Delle M. Morphine metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:51-7.
6. Bullingham RE, Moore RA, Symonds HW, Allen MC, Baldwin D, McQuay HJ. A novel form of dependency of hepatic extraction ratio of opioids in vivo upon the portal vein concentration of drug: comparison of morphine, diamorphine, fentanyl, methadone and buprenorphine in the chronically cannulated cow. *Life Sci* 1984;34:2047-56.

7. Cronin CM, Kaiko RF, Healy N, Grandy RP, Thomas G, Goldenheim PD. Controlled-release oral morphine insensitivity to a high fat meal. *J Clin Pharmacol* 1988;28:944.
8. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, et coll. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
9. Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
10. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 1989;16(4):521-6.
11. Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients: *Cancer* 1989;63:2294-7.
12. Goughnour BR, Arkininstall WW. Potential cost-avoidance with oral extended-release morphine sulfate tablets versus morphine sulfate solution. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:101-4.

13. Hanks GW, Trueman T. Controlled-release morphine tablets are effective in twice-daily dosage in chronic cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control. New York : Oxford University Press;1984. p.103-5.
14. Henriksen H, Knudsen J. MST Continus tablets in pain of advanced cancer: a controlled study. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control. New York : Oxford University Press;1984. p.123-6.
15. Drug therapy of severe, chronic pain in terminal illness. Ann Intern Med 1983;99:870-3.
16. Jaffee JH, Mertin WR. Opioid analgesics and antagonists. Dans : Goodman LS, Gilman A, Gilman AG, éditeurs. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6^e éd. New York : Macmillan Press; 1980. p. 494-534.
17. Kaiko RF, Grandy RP, Oshlack B, Pav J, Horodniak J, Thomas G, et coll. The United States experience with oral controlled-release morphine (MS Contin[®] tablets). Parts I and II. Review of nine dose titration studies and clinical pharmacology of 15-mg, 30-mg, 60-mg and 100-mg tablet strengths in normal subjects. Cancer 1989;63:2348-54.
18. Knodell RG, Farleigh RM, Steele NM, Bond JH. Effects of liver congestion on hepatic drug metabolism in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1982;221:52-7.

19. Lamerton RC. Evaluation of MST Continus tablets 60 mg and 100 mg in the treatment of pain in terminal illness - a hospice overview. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control. New York : Oxford University Press;1984. p.85-9.
20. McQuay HJ, Moore RA, Bullingham RES, Carroll D, Baldwin D, Allen MS, et al. High systemic relative bioavailability of oral morphine in both solution and sustained-release formulation. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control. New York : Oxford University Press;1984. p.149-54.
21. Mignault GG, Latreille J, Viguié F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z, et coll. Control of cancer-related pain with MS Contin: a comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. J Pain Symptom Manage 1995;10(6):416-22.
22. Misra AL. Metabolism of opiates. [Factors affecting the action of narcotics.] Dans : Adler ML, Manara L, Samanin R, éditeurs. New York : Raven Press; 1978. p. 197-343.
23. Moore A, Sear J, Baldwin D, Allen M, Hunnise A, Bullingham R, McQuay H. Morphine kinetics during and after renal transplantation. Clin Pharmacol Ther 1984;35:641-5.

24. Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A Jr, Sheehan JJ, Desmond PV, Wilkinson GR, Branch RA, Schenker S. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981;81:1006-11.
25. Portenoy RK, Maldonado M, Fitzmartin R, Kaiko RF, Kanner R. Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients: *Cancer* 1989;63:2284-8.
26. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:S46-S62.
27. Portenoy RK, Foley KM, Intrussisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
28. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3^e éd. Illinois : American Pain Society; 1992.
29. Regnard CB, Randell F. Controlled-release morphine in advanced cancer pain. Dans : Wilkes E, Levy J, éditeurs. *Advances in morphine therapy/the 1983 International Symposium on Pain Control*. New York : Oxford University Press;1984. p.142-4.

30. Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, et coll. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients: *Cancer* 1989;63:2275-83.
31. Stewart JJ, Weisbrodt NW, Burks TF. Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;205:547-55.
32. Stimmel B. Pain, analgesia and addiction: the pharmacologic treatment of pain. New York : Raven Press, 1983.
33. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer: pain relief. London : Pitman; 1983.
34. États-Unis. Management of Cancer Pain Guideline Panel. Management of cancer pain. Rockville (MD) : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1994. Publication n° AHCPR94-0592.
35. Vandenberghe HM, Soldin SJ, MacLeod SM. Pharmacokinetics of morphine: a review. *Ther Drug Monit* 1982;11:1-5.
36. Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York : Churchill Livingstone;1994.

37. Walsh TD. Opiates and respiratory function in advanced cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:115-7.

38. Walsh TD. A controlled study of MST Continus tablets for chronic pain in advanced cancer. Dans : Wilkes E, editor. *Advances in morphine therapy. The 1983 International Symposium on Pain Control. Royal Soc Med International Congress Series* 1984;64:99-102.

39. Welsh J, Stuart JF, Habeshaw T, Blackie R, Whitehill D, Setanoians A, et al. A comparative pharmacokinetic study of morphine sulphate solution and MST Continus 30 mg tablets in conditions expected to allow steady-state drug level formulation. Dans : Stuart JF, éditeur. *Methods of morphine estimation in biological fluids and the concept of free morphine. New York : Academic Press; 1981. p. 9-13.*