

MONOGRAPHIE

DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEVREDOL® 10 mg, 20 mg, comprimé pelliculé sécable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de morphine.....10 mg
Quantité correspondant à morphine base.....7,5 mg

Sulfate de morphine.....20 mg
Quantité correspondant à morphine base.....15 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipients dont lactose et jaune orangé pour les comprimés à 20 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.

Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (car la prise de comprimé nécessite la maîtrise du carrefour oro-pharyngé).

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. La posologie initiale doit tenir compte des traitements antalgiques antérieurs et concomitants, et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

La morphine à libération immédiate (LI) est principalement adaptée à des situations cliniques particulières : urgences, équilibration rapide de douleurs très intenses, douleurs instables, troubles métaboliques (insuffisance rénale), personnes âgées.

Posologie initiale

Avec les formes à libération immédiate, la dose journalière totale est généralement répartie en six prises, le plus souvent équivalentes, à 4 heures d'intervalle.

On peut également utiliser cette forme comme dose supplémentaire en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond (par exemple, morphine à libération prolongée (LP)).

Adultes

En règle générale, la dose journalière de départ est de 10 mg toutes les 4 heures, soit 60 mg par jour.

Populations pédiatriques

Chez les enfants, la dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour.

Populations particulières

Sujet âgé

Il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.

Chez le sujet très âgé, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié et/ou de les espacer de 6 à 8 heures. Il convient de débiter le traitement avec une posologie de l'ordre de 2,5 à 5 mg de morphine orale LI 4 à 6 fois par jour, soit 10 à 30 mg par jour.

Insuffisance rénale

Les doses seront réduites par rapport à un sujet dont la fonction rénale est normale, et/ou espacées de 6 à 8 heures, et ajustées selon les besoins du patient.

Si le traitement morphinique nécessite d'être poursuivi plusieurs semaines, la prescription de morphine LI peut être relayée par de la morphine LP à dose journalière équivalente.

Insuffisance hépatique

Les doses seront réduites et/ou espacées de 6 à 8 heures, et ajustées selon les besoins du patient.

Fréquence de l'évaluation

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée. Dans la pratique, une évaluation quotidienne est recommandée en début de traitement.

Adaptation posologique

Si la douleur n'est pas contrôlée, la dose unitaire de morphine LI peut être augmentée de 25 à 50 % selon l'âge et l'état physiologique du patient.

En cas d'insuffisance de soulagement, le malade peut avoir recours à une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en quatre heures.

Si le patient utilise régulièrement plus de 3 ou 4 interdoses réparties dans la journée, ces doses supplémentaires doivent être intégrées dans la posologie totale quotidienne de morphine LI sans attendre plus de 48 heures.

Dans ces processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Correspondance entre les différentes voies d'administration

La posologie varie selon la voie d'administration.

Par rapport à la voie orale, la posologie de morphine par voie intraveineuse doit être divisée par trois, et la posologie par voie sous-cutanée doit être divisée par deux.

Le passage d'une voie d'administration à une autre doit tenir compte de ces coefficients afin de maintenir la même quantité de morphine disponible.

Changement de forme pharmaceutique

En cas de passage d'une forme à libération immédiate à une forme à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

Arrêt du traitement

Il est recommandé de réduire les doses de morphine progressivement, afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Méthode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont sécables. Ils doivent être avalés entiers avec une petite quantité de boisson.

Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients »,
- enfant de moins de 6 ans (car la prise de comprimés nécessite la maîtrise du carrefour oro-pharyngé),
- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie),

- en aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,
- épilepsie non contrôlée,
- associations avec la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine ainsi qu'avec la naltrexone et le nalméfène (voir rubrique «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- allaitement en cas d'instauration, ou de poursuite d'un traitement au long cours après la naissance.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus de dépendance. En effet, en cas d'utilisation prolongée et répétée, le patient peut développer une tolérance au médicament et avoir besoin d'augmenter progressivement les doses pour maintenir l'analgésie. Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

La morphine est un stupéfiant qui présente un risque d'abus équivalent aux autres opioïdes forts. La morphine peut donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) et à un usage abusif par des personnes présentant un risque de troubles addictifs. La morphine, comme les autres opioïdes, doit donc être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Toutefois, des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme ne contre-indiquent pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur, mais une surveillance particulière du traitement est recommandée.

L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une dépendance physique et un syndrome de sevrage peut apparaître lors d'un arrêt brutal du traitement. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. L'apparition de ce syndrome de sevrage sera évitée par une diminution progressive des doses.

La morphine n'est pas adaptée au traitement des pharmacodépendances majeures aux opioïdes.

La prise concomitante d'alcool et de SEVREDOL doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables de SEVREDOL.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Pour les comprimés de 20 mg : Ce médicament contient un colorant azoïque (E110 jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi

La morphine peut diminuer le seuil épileptique chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à la morphine malgré une augmentation répétée des doses, et en particulier à doses élevées, peut apparaître dans de très rares cas. Une diminution de la dose de morphine ou un changement d'antalgique peut être nécessaire.

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

Insuffisance rénale

L'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.

Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément

Il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.

En cas d'insuffisance respiratoire non décompensée, de pathologie respiratoire chronique obstructive sévère, d'asthme bronchique grave, de cœur pulmonaire chronique

La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.

Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique

L'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.

Chez les personnes âgées

Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques des opioïdes forts, mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié et en augmentant très progressivement la posologie (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Une pathologie uréthro-prostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

Les co-prescriptions de traitements psychotropes, déprimeurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables.

Constipation

Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la morphine. Un traitement préventif doit être systématiquement prescrit.

Hypertension intracrânienne

En cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.

Chez les patients présentant une hypotension accompagnée d'une hypovolémie

En cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.

Troubles mictionnels

Il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement avec les voies intrathécale et périurale.

Sportifs

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène, et du thalidomide.

Associations contre-indiquées

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques de SEVREDOL, la prise concomitante d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool et de SEVREDOL, doit être évitée.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques, de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques (allobarbital, amobarbital, bartal, butalbital, butobarbital, hexobarbital, méthylphenobarbital, phenobarbital, primidone, secbutobarbital, sécobarbital, thiopental, vinbarbital, vinylbital)

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Benzodiazépines et apparentés

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la morphine.

En clinique, aucun effet malformatif particulier de la morphine n'est apparu à ce jour. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

Des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise prolongée de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut-être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.

En conséquence, sous réserve de ces précautions, la morphine peut être prescrite si besoin au cours de la grossesse.

Allaitement

- Une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né,
- En cas d'administration répétée sur quelques jours, suspendre momentanément l'allaitement,
- En raison du passage de la morphine dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué en cas d'instauration, ou de poursuite d'un traitement au long cours après la naissance.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation en revanche ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations;
- dépression respiratoire avec au maximum apnée;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps;
- dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale;
- prurit et rougeur;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament: bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies ;
- syndrome de sevrage néonatal ;
- Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage

Symptômes

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une dépression respiratoire.

Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Dans certaines situations à risque, des cas de pneumopathie d'inhalation ont été rapportés.

Conduite d'urgence

- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

Chez les sujets physiquement dépendants de la morphine, la naloxone doit être administrée avec précaution, car elle peut provoquer une réversion brutale ou totale des effets opioïdes, et provoquer des douleurs ou un syndrome de sevrage aigu.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANALGESIQUE OPIOÏDE. Code ATC : N02AA01 (N : système nerveux central)

La morphine est un agoniste opioïde pur.

Action sur le système nerveux central :

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

La morphine exerce une action dépressive sur les centres respiratoires et celui de la toux. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique d'une dose inchangée.

La morphine provoque un myosis, même dans l'obscurité totale. Un myosis en tête d'épingle est un signe de surdosage en opioïde mais n'est pas pathognomonique (ex : une lésion du tronc cérébral d'origine hémorragique ou ischémique peut provoquer le même symptôme). Une mydriase importante plutôt qu'un myosis peut être observée en cas d'hypoxie dans le cadre d'un surdosage en morphine.

La triple action sur le centre du vomissement, éventuellement sur le centre cochléo-vestibulaire ainsi que sur la vidange gastrique (cf. Infra) lui confère des propriétés émétisantes variables.

La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

Propriétés pharmacocinétiques

Il s'agit d'une forme à libération immédiate.

Absorption

L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

Distribution

Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.

Biotransformation

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance-mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

Élimination

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (< 10 %).

Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs pré-gélatinisé, povidone K25, stéarate de magnésium, talc.

Pelliculage 10 mg: Opadry 06B20843 bleu : hypromellose 5mPa.s, hypromellose 15mPa.s, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, laque aluminique de bleu brillant FCF.

Pelliculage 20 mg: Opadry 85F240092 rose : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, laque aluminique d'érythrosine, laque aluminique jaune orangé S (E110).

Incompatibilités

Sans objet.

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MUNDIPHARMA

7-11 QUAI ANDRE CITROËN
75015 PARIS

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

10 mg (B/14) : 334 799-7 ou 34009 334 799 7 8 (2,26€)

20 mg (B/14) : 334 800-5 ou 34009 334 800 5 9 (4,31€)

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

31 mars 1992 / 02 mai 2011

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04 mai 2017.

DOSIMETRIE

Sans objet.

INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance sécurisée.

Prescription limitée à 28 jours.

Agréé Coll., Remboursement Sec. Soc. à 65 %

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris

Information médicale : 01 40 65 29 29

® : **SEVREDOL** est une marque enregistrée.

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à l'organisation de la Visite Médicale. Les destinataires des fichiers sont les Laboratoires Mundipharma. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit d'accès et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser à Mundipharma – Pharmacien Responsable.

