

MONOGRAPHIE

DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEVREDOL® 10 mg, 20 mg, comprimé pelliculé

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

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.

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.

Interruption du traitement

L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes peut précipiter un syndrome de sevrage. Par conséquent, il convient de réduire progressivement la dose avant d'interrompre le traitement.

Méthode d'administration

Voie orale.

Les comprimés 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, la naltrexone, le nalméfène et l'oxybate de sodium (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

Dépression respiratoire

Le principal risque en cas d'abus d'opioïdes est la dépression respiratoire.

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil, pouvant conduire à des éveils nocturnes et une somnolence diurne. L'utilisation d'opioïdes peut augmenter le risque d'ACS d'une manière dose-dépendante chez certains patients. Les opioïdes peuvent également provoquer l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante (voir rubrique « Effets indésirables »). Chez les patients qui présentent une ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

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 psychique 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.

L'usage détourné des formes orales par injection parentérale peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals.

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

Les concentrations plasmatiques de morphine peuvent être réduites par la rifampicine. Il convient de surveiller l'effet analgésique de la morphine et d'ajuster les doses de morphine pendant et après le traitement par rifampicine.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

Les opioïdes, comme la morphine, peuvent avoir une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique. L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes peut être associée à une diminution des niveaux d'hormones sexuelles et à une augmentation de la prolactine. Les symptômes incluent les événements suivants : diminution de la libido, impuissance et aménorrhée.

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

Risque lié à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés:

L'utilisation concomitante de SEVREDOL et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Si la décision de prescrire SEVREDOL de manière concomitante avec des sédatifs est prise, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être étroitement surveillés chez ces patients. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils soient avertis de ces symptômes (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y12 par voie orale

Une réduction de l'efficacité du traitement par inhibiteur P2Y12 a été observée, dès le premier jour de traitement concomitant par inhibiteur P2Y12 et morphine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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.

Insuffisance surrénale

Les analgésiques opioïdes peuvent entraîner une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïdes. Les symptômes d'insuffisance surrénale peuvent comprendre les symptômes suivants : nausée, vomissements, perte d'appétit, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse.

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 syndrome d'apnée du sommeil, 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.

Syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients présentant une drépanocytose

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

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.

Ce médicament n'est pas recommandé en situations pré opératoires ou dans les premières 24 heures post opératoires.

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.

+ Oxybate de sodium

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

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.

+ Sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif déresseur du SNC. Il convient de limiter tant la dose que la durée de l'utilisation concomitante (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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.

+ Inhibiteurs du P2Y12

Une exposition retardée et réduite au traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y12 par voie orale a été observée chez des patients atteints du syndrome coronarien aigu traités par morphine. Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et s'applique aux autres opioïdes. Même si les conséquences cliniques ne sont pas connues, les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité des inhibiteurs de P2Y12 chez les patients co-traités avec la morphine et inhibiteur de P2Y12 (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients atteints du syndrome coronarien aigu, chez qui la morphine ne peut être retirée et pour lesquels une inhibition rapide de P2Y12 est jugée cruciale, l'utilisation d'un inhibiteur de P2Y12 par voie parentérale peut être envisagée.

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, secbutabarbital, sécobarbital, thiopental, vinbarbital, vinylbital)

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ 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.

+ Médicaments atropiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

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.

Les nouveau-nés dont la mère a reçu des analgésiques opioïdes en cours de grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes de syndrome de sevrage néonatal. Le traitement peut inclure l'utilisation d'un opioïde et des soins de support. 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.

Fertilité

- Il ressort des études effectuées chez l'animal que la morphine peut réduire la fertilité (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

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.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SOC - Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité,	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.
Affections psychiatriques		Confusion, insomnie	Agitation, euphorie, hallucinations, humeur modifiée,	Pensées anormales, pharmacodépendance, dysphorie, cauchemars (plus spécialement chez le sujet âgé).

SOC - Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse, céphalée, myoclonies (risque exceptionnel en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux), somnolence,	Convulsions, hypertonie, paresthésies, syncope, dysgueusie.	Sédation, augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps, allodynie, hyperalgésie, syndrome d'apnée du sommeil (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
Affections oculaires			Perturbation visuelle,	Myosis.
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges.	
Affections vasculaires			Rougeur du visage, hypotension.	
Affections respiratoire, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire, dépression respiratoire (avec au maximum apnée), bronchospasme,	
Affections gastro-intestinales	Nausées, constipation,	Douleur abdominale, bouche sèche, vomissements,	Iléus, dyspepsie.	
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques,	Douleurs biliaires.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, rash,	Urticaire.	
Affection du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire (notamment en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale),	Dysurie.
Affections des organes de reproduction et du sein				Aménorrhée, diminution de la libido, dysfonction érectile.

SOC - Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, malaise, prurit,	Œdème périphérique,	Syndrome de sevrage médicamenteux*, syndrome de sevrage néonatal.
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit.		

*anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage

L'utilisation d'analgésiques opioïdes peut être associée au développement d'une dépendance ou d'une tolérance physique et/ou psychologique. L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes ou l'administration d'antagonistes opioïdes peut précipiter un syndrome de sevrage. Ce syndrome peut également survenir entre deux doses. Pour la prise en charge, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les symptômes physiologiques de sevrage comprennent les symptômes suivants : courbatures, tremblements, syndrome des jambes sans repos, diarrhée, colique abdominale, nausée, symptômes semblables à ceux de la grippe, tachycardie et mydriase. Les symptômes psychologiques comprennent les symptômes suivants : humeur dysphorique, anxiété et irritabilité. Dans le cadre de la pharmacodépendance, un « état de manque » est souvent présent.

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.signalement-sante.gouv.fr

Surdosage

Symptômes

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une dépression respiratoire. Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire.

Les signes d'un surdosage en morphine sont : un myosis extrême, une rhabdomyolyse pouvant évoluer vers une insuffisance rénale, une bradycardie, une hypotension, une hypothermie, une somnolence pouvant évoluer vers un état de stupeur ou de coma, pouvant être fatal dans les cas les plus graves.

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 déresseurs 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

Chez les rats mâles, une diminution de la fertilité et des dommages chromosomiques dans les gamètes ont été signalés.

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 30°C.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés pelliculés 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 (2,45€)

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

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

31 mars 1992 / 02 mai 2011

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 Septembre 2020.

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.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Mundipharma France ayant pour finalité la gestion des relations entre Mundipharma et vous, la gestion et le suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la remontée de remarques ou observations relatives à la qualité de la visite médicale, la communication médicale et scientifique, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché.

Le traitement est fondé sur les intérêts légitimes (économiques, en termes d'organisation et de développement de l'activité) poursuivis par Mundipharma et/ou est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis (article L. 162-17-4 du Code de la sécurité sociale).

Vos données (identité, code d'identification OneKey, n° RPPS, parcours et environnement professionnels, coordonnées professionnelles, centres d'intérêt) peuvent être collectées directement auprès de vous (lorsque nous sommes en contact direct avec vous), auprès d'IQVIA (prestataire spécialisé à cet effet nous fournissant la base « OneKey ») ou à partir de sources accessibles au public telles que le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), l'annuaire santé et les sites internet publics des établissements de santé.

Vos données sont conservées pendant la période pendant laquelle vous exercez votre activité professionnelle. Les données relatives à la planification et l'historique des interactions entre Mundipharma et vous sont conservées pendant une durée de 2 ans suivant le dernier contact avec notre laboratoire.

Vos données sont accessibles aux collaborateurs de Mundipharma concernés, aux prestataires agissant pour le compte de Mundipharma, à IQVIA et à l'établissement de santé au sein duquel vous exercez votre activité, si ce dernier en fait la demande ou si cette disposition est prévue dans les règles de visite imposées par la Direction de votre établissement.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation et d'un droit d'opposition au traitement (sauf pour les traitements relevant d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis), ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez librement accepter ou refuser les interactions avec Mundipharma dans le cadre de la prospection et du démarchage (par ex. vous pouvez refuser les visites médicales des délégués de Mundipharma). En particulier, vous pouvez demander à être retiré de notre base « prospects » et/ou de la base « OneKey » gérée par IQVIA, sans avoir à vous justifier. Toutefois, lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de Mundipharma, les traitements qui relèvent d'une obligation légale de Mundipharma conformément à la Charte et au Référentiel de certification promotionnelle (par ex. la planification et la traçabilité des interactions entre Mundipharma et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Ces droits peuvent être exercés auprès du Délégué à la protection des données (DPO) de Mundipharma aux coordonnées suivantes : CNIL@mundipharma.fr ou Mundipharma – Direction Juridique, Tour Cristal, 7-11 quai André Citroën, 75015 – Paris. Vous pouvez à tout moment introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle telle que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Dans l'éventualité où la visite serait suivie d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Mundipharma.

Pour obtenir plus d'informations sur la façon dont Mundipharma traite vos données, rendez-vous sur le site www.mundipharma.fr dans la rubrique « Protection des données ».