1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml
MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml
MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml
MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml

Solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml: chaque ampoule de 1 ml contient 10 mg de chlorhydrate de morphine.
MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml: chaque ampoule de 1 ml contient 20 mg de chlorhydrate de morphine.
MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml: chaque ampoule de 1 ml contient 30 mg de chlorhydrate de morphine.
MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml: chaque ampoule de 1 ml contient 40 mg de chlorhydrate de morphine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution aqueuse, limpide, incolore à jaunâtre, sans particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur intense qui ne peut pas être traitée par des antalgiques de niveau plus faible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration
Solution injectable pour administration par voies sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire et intrathécale.

La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage pharmacocinétique par rapport à la voie sous-cutanée.
Les voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire nécessitent une filtration de la solution avant l'injection à travers un filtre de 0,22 µm afin de prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par MORPHINE HCl STEROP, une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par MORPHINE HCl STEROP, il est conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement
MORPHINE HCl STEROP ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Posologie
La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il ne semble pas y avoir de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

A titre indicatif, le tableau ci-après reprend l'ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration.

Voie d'administration	**Equivalent d'une dose**
Voie orale	1 mg
Voie sous-cutanée	équivaut à 1/2 à 1/3 mg
Voie intraveineuse	équivaut à 1/2 à 1/3 mg
Voie péridurale	équivaut à 1/10 à 1/20 mg
Voie intrathécale	équivaut à 1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car il y a un risque de surdosage en raison des différences pharmacocinétiques entre les différentes voies d'administration.

- **Traitement des douleurs aigües** (notamment post-opératoires):

Voies intraveineuse et sous-cutanée
Chez l'adulte :
La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (« par titration »), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction principalement de l'âge du patient) toutes les 10 minutes environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effets indésirables) et sous surveillance continue du patient. Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg, suivis d'une période sans injection possible (période réfractaire) d'environ 10 minutes. La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/heure) est habituellement réservée aux patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.

Population pédiatrique:
En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.
La morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse lente. Une dose initiale de 0,025 à 0,1 mg/kg (en fonction principalement de l'âge du patient) est suivie, si nécessaire, de bolus d'environ 0,025 mg/kg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et sous surveillance continue du patient. Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02 mg/kg/heure sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs.
L'analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans; les bolus sont de 0,015 à 0,02 mg/kg, suivis d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 10 à 15 minutes. On peut y associer une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/heure.

Voie péridurale
Chez l'adulte: 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.
Population pédiatrique: 0,03 à 0,05 mg/kg, à renouveler si nécessaire en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

Voie intrathécale
Chez l'adulte: 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

- **Traitement des douleurs chroniques** (notamment d'origine cancéreuse) :

Doses initiales en fonction de la voie d'administration. Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

Voie sous-cutanée
Chez les patients n'ayant pas reçu au préalable de morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/jour (classiquement 30 mg/jour chez l'adulte), en perfusion continue de préférence ou en injections itératives toutes les 4 à 6 heures.
Chez les patients ayant reçu au préalable de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure.

Voie intraveineuse
Chez les patients n'ayant pas reçu au préalable de morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/jour (classiquement 20 mg/jour chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.
Chez les patients ayant reçu au préalable de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure.
Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables, équivalant à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 10 minutes minimum.

Voies péridurale, intrathécale et intraventriculaire
En cas de douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies d'administration lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

Comparaison des posologies initiales en fonction de la voie choisie :

Voie d'administration envisagée	**Equivalence parentérale**
Voie péridurale	1/10ème
Voie intrathécale	1/100ème

La voie intraventriculaire est réservée à l'utilisation par certains spécialistes à la posologie initiale d'environ 0,1 à 0,2 mg/24 heures.

Après l'instauration du traitement, il faut adapter la posologie.
Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement au début du traitement, tant que la douleur n'est pas sous contrôle. Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %. Dans ce processus d'ajustement des doses, il ne semble pas y avoir de limite supérieure, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la morphine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance respiratoire aigüe.
- Syndrome abdominal aigu d'étiologie inconnue.
- Spasme du sphincter d'Oddi, contraction des voies biliaires, spasme du pylore, insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Traumatismes crâniens, hypertension intracrânienne, états convulsifs, coma.
- Intoxication à l'alcool ou alcoolisme aigu, intoxication aux barbituriques.
- Ne pas administrer en médication pré-opératoire aux enfants âgés de moins de 1 an ni aux prématurés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Dépendance 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. Plus l'utilisation du médicament est longue, plus le risque augmente. De même, des doses plus élevées augmentent le risque encouru.
La dépendance psychique et physique qui peut apparaître au bout d'une à deux semaines de traitement même aux doses thérapeutiques. Dans certains cas, la dépendance est observée après 2-3 jours seulement.
Un syndrome de privation, qui atteint un maximum entre la 36è et la 72è heure, survient à l'arrêt du traitement prolongé. Il est possible de réduire au maximum les symptômes en ajustant la dose ou la forme pharmaceutique et en procédant à un sevrage progressif de la morphine. Pour les symptômes individuels, voir la rubrique 4.8.

Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)
La tolérance et la dépendance physique et/ou psychologique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes tels que MORPHINE HCl STEROP.
L'utilisation répétée de MORPHINE HCl STEROP peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de MORPHINE HCl STEROP peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs), de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).
Avant l'instauration du traitement par MORPHINE HCl STEROP et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.
Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (par exemple, une demande de renouvellements prématurée), comprenant notamment l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

Troubles respiratoires liés au sommeil
Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients souffrant d'ACS, il convient d'envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)
Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre la vie du patient en danger ou lui être fatale, a été rapportée dans le cadre de traitements à base de morphine. La plupart de ces réactions sont survenues au cours des 10 premiers jours de traitement. Les patients doivent être informés au sujet des signes et symptômes de la PEAG et consulter un médecin s'ils présentent de tels symptômes. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions cutanées apparaissent, la morphine doit être arrêtée et un traitement de substitution doit être envisagé.

Affections hépatobiliaires
La morphine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui augmente la pression intrabiliaire et le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite.

Risques liés à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés :
L'utilisation concomitante de MORPHINE HCl STEROP et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de la morphine avec ces sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Si la décision de prescrire MORPHINE HCl STEROP 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 patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants des symptômes à surveiller (voir rubrique 4.5).

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.

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.

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 4.5).
Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine :
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.

Précautions particulières

- Une hyperalgésie ne répondant pas à une nouvelle augmentation de la dose de morphine peut survenir, notamment à des doses élevées. Une réduction de la dose de morphine ou un changement d'opioïde peut s'avérer nécessaire.
- Le dosage doit être réduit chez les patients âgés ou débilités, surtout en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, étant donné leur sensibilité particulière aux effets antalgiques et aux effets indésirables au niveau du système nerveux central ou d'ordre digestif.
- La morphine sera administrée avec prudence aux patients souffrant d'hypothyroïdie, de myasthénie grave, d'insuffisance corticosurrénalienne, rénale et hépatique, aux patients présentant une hypertrophie prostatique et aux patients en état de choc.
- Il faut surveiller la fonction respiratoire des patients souffrant d'insuffisance respiratoire. La somnolence constitue un signe de décompensation.

- Il est impératif de rechercher et de prendre en charge une constipation ou un syndrome occlusif avant et pendant le traitement.
- En cas d'hypovolémie, la morphine peut provoquer un collapsus. Il faut corriger l'hypovolémie avant d'injecter la morphine.
- En cas de traitement en cours ou récent avec des IMAO (voir rubrique 4.5).
- 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 (voir rubrique 4.5).
- Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide.
- Il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou d'injection d'un volume trop important. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer le site d'injection toutes les 24 heures.

Population pédiatrique
La morphine ne sera pas administrée en pré-opératoire aux enfants de moins de un (1) an et sera administrée avec une extrême prudence aux nouveau-nés et aux prématurés. La dose initiale doit être réduite et la surveillance se fera dans l'unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aigües avec préparation d'un antidote.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- L'administration concomitante avec les IMAO peut contribuer aux effets de la morphine en augmentant la sédation et en abaissant la tension.
- Alcool: l'effet sédatif de la morphine est potentialisé par l'alcool. Une altération de la vigilance en découle.
- Autres dérivés morphiniques et les barbituriques: le risque de dépression respiratoire est majoré.
- Les effets dépresseurs de la morphine sont potentialisés par les dépresseurs du système nerveux central: anesthésiques, anxiolytiques, antidépresseurs et antihistaminiques H1 sédatifs, phénothiazines, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, gabapentine ou prégabaline, thalidomide, baclofène.
- 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 dépresseur du SNC. Il convient de limiter tant la dose que la durée de l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.4).
- Agonistes – antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbufine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Rifampicine: diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt s'imposent.
- Traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y12 par voie orale : 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 4.4). 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Une quantité modérée de données concernant les femmes enceintes n'indique pas que la morphine ait une toxicité malformative du fœtus/nouveau-né. Les essais sur les animaux ont montré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Par mesure de sécurité, il est préférable de ne pas utiliser de morphine au cours de la grossesse.
Ne pas utiliser la morphine durant la 2ième partie du travail et en cas de prématurité.
La morphine traverse la barrière placentaire et peut produire une dépression respiratoire du nouveau-né.
Une accoutumance et un syndrome de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas de toxicomanie de la mère, avec irritabilité, vomissements, convulsions et létalité accrue.
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.

Allaitement
L'information concernant l'excrétion de la morphine dans le lait maternel est insuffisante. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'interruption du traitement ou de l'allaitement doit être considérée, en tenant compte de l'avantage de l'allaitement pour l'enfant et de l'avantage de la thérapie pour la mère.

Fertilité
Il ressort des études effectuées chez l'animal que la morphine peut réduire la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

En raison de la diminution de la vigilance et de l'effet dépresseur de la morphine sur le système nerveux central, le patient recevant le produit s'abstiendra de conduire un véhicule ou d'utiliser outils et/ou machines pendant 48 heures après la dernière injection.

4.8 Effets indésirables

Le risque le plus grave que représente la thérapie est la dépression respiratoire (voir aussi la rubrique 4.9). Les effets secondaires les plus fréquents de la morphine sont nausées, vomissements, constipation, somnolence et vertige. La plupart du temps, ces effets secondaires sont transitoires. La constipation, en revanche, ne disparait pas lors de la poursuite du traitement.

Les effets indésirables, qui ont été décrits dans la littérature, sont mentionnés ci-après et classés par système d'organes et par fréquence. On définit les fréquences de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent: (≥ 1/100, <1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rare (<1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes et plus rarement réaction anaphylactique après une injection intraveineuse.	Indéterminée
Affections psychiatriques	Risque de dépendance physique et psychique augmentant avec la dose et la durée.	Très fréquent
Affections du système nerveux	Sédation, confusion, cauchemars, hallucination, excitation, somnolence.	Peu fréquent
	Hypertension intracrânienne.	Rare
	Myoclonie, troubles mentaux, maux de tête, vertiges, changements d'humeur y compris dysphorie et euphorie, allodynie, hyperalgésie (voir rubrique 4.4), hyperhidrose.	Indéterminée
Affections oculaires	Vision floue ou double ou autres troubles de la vision, myosis.	Indéterminée
Affections cardiaques	Bradycardie, palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique.	Indéterminée
Affections vasculaires	Rougeur du visage.	Indéterminée
Affections respiratoires	Dépression respiratoire, apnée.	Rare
	Syndrome d'apnée centrale du sommeil	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, vomissements.	Très fréquent
	Sécheresse buccale, spasmes des voies biliaires, pancréatite	Indéterminée
Troubles hépatobiliaires	Spasme du sphincter d'Oddi.	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, urticaire, dermatite de contact.	Peu fréquent
	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire.	Rare
	Spasmes urétéraux.	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur ou irritation au site d'injection.	Peu fréquent
	Syndrome de sevrage	Indéterminée

Description de réactions indésirables sélectionnées

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'utilisation répétée de MORPHINE HCl STEROP peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).
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 la rubrique 4.4.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

4.9 Surdosage

Symptômes
Somnolence, constituant un signe d'appel précoce de dépression respiratoire, myosis extrême, hypotension, hypothermie, pneumonie d'aspiration, coma.
Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire.

Traitement d'urgence
Le traitement d'urgence, qui sera donné de préférence en milieu hospitalier spécialisé, comprendra :

- Arrêt du traitement par morphine en cours,
- Réanimation cardio-respiratoire,
- Un traitement spécifique par les antimorphiniques : administrer 0,4 mg de naloxone par voie intraveineuse, répétée toutes les 2 à 5 minutes si nécessaire (0,4 à 4 mg en doses fractionnées). Pour les enfants, la dose initiale est de 0,01 mg/kg. Si aucun effet n'apparaît après 2 à 3 doses, le diagnostic peut être mis raisonnablement en doute.

Précaution : chez les personnes dépendantes aux morphinomimétiques, une injection de naloxone trop élevée peut provoquer un syndrome de sevrage. Chez ces patients, la naloxone doit être injectée prudemment et progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique morphinique.
Code ATC : N02AA01.

Action sur le système nerveux central
La morphine est un puissant analgésique et un narcotique de la famille des opiacés, à action centrale. L'action analgésique est dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation. Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. L'action de la morphine sur le centre du vomissement et sur la vidange gastrique 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 iléocæcale [valvule de Bauhin], sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La résorption sanguine par voie péridurale est plus rapide que par voie intrathécale, d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée. La biodisponibilité des formes administrées par voie sous-cutanée est doublée par rapport à celle des formes administrées par voie orale. La biodisponibilité des formes administrées par voie intraveineuse est au moins triplée par rapport à celle des formes administrées par voie orale.

Distribution
Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30%. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.

Biotransformation
La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance mère. La demi-vie plasmatique de la morphine est de 2 à 6 heures.

Elimination
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%).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les expériences précliniques in vitro et in vivo ont montré que la morphine peut être génotoxique.
Les études in vitro ont montré que la morphine n'a provoqué aucune anomalie chromosomique aux splénocytes de souris. Par contre, il a été trouvé que la morphine a causé la fragmentation de l'ADN dans une lignée de cellules lymphomatiques humaine. In vivo, dans le test de micronucléus chez la souris, on a constaté que la morphine provoquait une augmentation de la fréquence des micronuclëi dans les cellules de moelle osseuse et les globules rouges immatures. La morphine est aussi responsable de susciter des anomalies chromosomiques dans certains lymphocytes et les spermatides. Chez les rats mâles, une diminution de la fertilité et des dommages chromosomiques dans les gamètes ont été signalés. Des études de longue durée sur le potentiel cancérigène de la morphine n'ont pas été effectuées. L'importance de ces données chez l'homme n'est pas connue. Lors des expériences sur les animaux, la morphine a démontré des caractéristiques tératogènes et embryotoxiques et a provoqué une baisse de la survie après l'accouchement et des anomalies du comportement et du cerveau de la descendance. Les données chez l'homme ne montrent pas de malformations ou d'effets toxiques sur le fœtus en rapport avec l'utilisation thérapeutique de morphine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium.
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament est incompatible avec les bases, l'iode, les sels de fer, de plomb, de manganèse, d'argent, de cuivre et de zinc, l'acide tannique et le permanganate de potassium.
Une incompatibilité physicochimique (formation de précipités) a été démontrée entre les solutions de sulfate de morphine et de 5-fluorouracil.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Pour éviter toute contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de type I de 1 ml, en boites de 10 ampoules et 100 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien et, de ce fait, n'empêche pas la croissance des micro-organismes. La solution médicamenteuse est destinée à un usage unique et individuel. Ne pas conserver de reste de médicament non utilisé pour une administration ultérieure.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En cas de perfusion, la solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus en condition aseptique durant toute la durée de la perfusion conformément aux recommandations de bonnes pratiques. Il est de bonne pratique clinique d'utiliser endéans les 24 heures toute solution médicamenteuse préparée. A la fin de la procédure, toute quantité de solution médicamenteuse ou tout matériel de perfusion contenant cette solution doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml : BE414346
MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml : BE414355
MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml : BE414364
MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml : BE414373

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27/02/2012
Date de dernier renouvellement : 16/06/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d’approbation : 02/2025