RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MS Direct 10 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de sulfate de morphine.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient 207,50 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement de la douleur sévère ne pouvant être traitée qu'avec des opioïdes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans
La dose initiale normale est d'un ou deux comprimés de ***MS Direct*** 10 mg toutes les 4 heures. En cas d'aggravation de la douleur ou de symptômes d'accoutumance, la dose de ***MS Direct*** doit être augmentée pour atteindre le niveau d'antalgie adéquat.

Dans tous les cas, la posologie doit être déterminée de manière individuelle ; il convient de toujours tenir compte de l'affection dont souffre le patient, du type de douleur qu'il ressent, de l'effet analgésique recherché, des effets indésirables et des autres médicaments administrés au patient.

La durée du traitement est variable et individuelle ; elle doit être aussi courte que possible. L'administration chronique n'est pas recommandée, sauf lorsque la situation médicale du patient exige un traitement analgésique à base de morphine.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par ***MS Direct***, 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 ***MS Direct***, 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

MS Direct ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

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.

Passage de la morphine parentérale
En cas de passage aux comprimés ***MS Direct*** 10 mg chez un patient traité auparavant par morphine parentérale, la dose quotidienne doit être augmentée pour compenser la diminution de l'effet analgésique résultant de l'administration orale. Cette augmentation se situe généralement entre 50% et 100% de la dose quotidienne injectée. La dose doit être adaptée de manière individuelle.

Situations particulières
Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie dans les cas suivants :
– après l'administration d'un médicament provoquant une dépression respiratoire
– administration en cas de réduction de la réserve respiratoire
– administration en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
Pour l'adaptation de la posologie chez d'autres patients à risques, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ».

Patients âgés
Il est conseillé de réduire la dose recommandée pour les adultes.

Population pédiatrique
Pour les enfants âgés de 5 à 12 ans, la dose initiale totale de morphine administrée par voie orale est calculée de la manière suivante : 0,4 à 1,6 mg / kg / 24 heures, avec un intervalle de 4 heures. Exemple : une dose initiale de 5 à 10 mg toutes les 4 heures peut être recommandée pour les enfants âgés de 5 à 12 ans. Cette dose peut ensuite être adaptée progressivement en fonction des besoins.

Mode d'administration
Voie orale.

4.3 Contre-indications

MS Direct est contre-indiqué en cas d'une hypersensibilité à la morphine ou à l'un des excipients, ou dans toute situation où l'usage des opioïdes est contre-indiqué. Il peut s'agir des situations suivantes :

- Dépression respiratoire
- Syndrome obstructif des voies respiratoires
- Affection hépatique aiguë
- Alcoolisme grave
- Administration simultanée, ou datant d'il y a moins de deux semaines, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Traumatisme cérébral
- Hypertension intracrânienne
- Iléus paralytique
- Enfants de moins de 5 ans

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est conseillé de diminuer la dose chez les personnes âgées, en cas d'hypothyroïdie, d'affection hépatique chronique, d'insuffisance rénale, d'insuffisance surrénale, d'hypertrophie de la prostate, de choc ou de réserve respiratoire réduite.

Comme pour tous les narcotiques, le risque de dépression respiratoire est élevé en cas d'utilisation excessive.

La prudence est de rigueur au cours de l'administration de ***MS Direct*** en cas de vidange gastrique ralenti, d'abdomen aigu, en période préopératoire et au cours des 24 premières heures suivant une opération ou après une chirurgie abdominale.

La survenue d'un iléus paralytique impose l'interruption du traitement par ***MS Direct*** 10 mg et 20 mg comprimés. Chez les malades nécessitant une cordotomie ou toute autre intervention chirurgicale à visée analgésique, le traitement par ***MS Direct*** 10 mg et 20 mg comprimés doit être interrompu 24 heures avant l'intervention.

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

- si l'on traite simultanément l'étiologie de la douleur : les doses de morphine doivent alors être adaptées aux résultats du traitement appliqué ;
- chez un patient présentant des difficultés respiratoires : la fréquence respiratoire sera scrupuleusement contrôlée. L'insomnie indique une décompensation. Il est important de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements analgésiques sont prescrits simultanément, car cela peut favoriser une dépression respiratoire d'apparition brutale. La prudence est également de mise chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives graves, de cœur pulmonaire sévère ou d'asthme bronchique grave ;
- chez les personnes âgées : elles sont très sensibles aux effets indésirables centraux (confusion). Leur système digestif est très fragile. Il existe également une altération physiologique de la fonction rénale. Il est donc recommandé de réduire la dose initiale de moitié ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- en cas de constipation : il est absolument nécessaire de s'assurer de l'absence d'un syndrome obstructif avant de commencer le traitement ;
- en cas d'affections des voies biliaires ;
- en cas de pancréatite ;
- en cas d'hypotension s'accompagnant d'une hypovolémie ;
- chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie, car la morphine peut abaisser le seuil de convulsions ;
- chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances.

Une hypertension intracrânienne peut apparaître après l'administration de la morphine. La morphine doit donc être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients souffrant de lésions à la tête ou ayant déjà présenté une hypertension intracrânienne.

En cas d'utilisation prolongée, une tolérance peut se développer et il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses plus élevées pour obtenir l'analgésie adéquate. L'utilisation prolongée peut entraîner une dépendance physique. L'arrêt brutal d'un traitement prolongé provoque des symptômes de sevrage, tels que : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, transpiration excessive, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, arthralgies. Une diminution progressive de la dose permet d'éviter ces symptômes de sevrage. Des symptômes de sevrage peuvent également apparaître au cours du passage d'un analgésique morphinique à un autre.
La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à un mésusage (abus) : dans ce cas, une dépendance physique et psychologique peut être observée, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) résultant d'une utilisation répétée. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances.

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.

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.

Risque lié à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés
L'utilisation concomitante de ***MS Direct*** 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 ***MS Direct*** 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 la rubrique 4.5).

La morphine présente un risque d'abus similaire à celui des autres puissants opioïdes agonistes et doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

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. 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.

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.

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.

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 ***MS Direct***.

L'utilisation répétée de ***MS Direct*** 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 intentionnelle de ***MS Direct*** 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 ***MS Direct*** 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 demandes 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.

Les comprimés ***MS Direct*** doivent être utilisés avec une grande prudence, notamment chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool et/ou aux drogues.

L'administration parentérale de formulations orales, telles que les comprimés ***MS Direct***, peut provoquer des effets secondaires graves et parfois fatals.

Les comprimés *MS Direct* tombent sous l'application de la législation relative aux stupéfiants.

Ce médicament contient du lactose anhydre. 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.

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

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 la rubrique 4.4).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les antihistaminiques, les bêtabloquants et l'alcool renforcent également l'effet dépresseur de la morphine. Les IMAO ne peuvent pas être administrés en même temps que la morphine ni durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement (voir également rubrique « 4.3 Contre-indications »).
En cas d'administration combinée, la morphine peut renforcer l'effet des anticoagulants coumariniques.
L'administration simultanée de cimétidine peut inhiber la métabolisation de la morphine, ce qui provoque une augmentation de ses taux plasmatiques.

Associations contre-indiquées
Agonistes-antagonistes de la morphine (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : réduction de l'action analgésique en raison du blocage compétitif des récepteurs, avec risque de symptômes de sevrage.
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.
La recherche de glucose dans les urines peut fournir un résultat faux positif en cas d'utilisation de la méthode par réduction du cuivre (Benedict ou Fehling).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Il ressort des études effectuées chez l'animal que la morphine peut réduire la fertilité (voir la rubrique 5.3 «Données de sécurité préclinique»)

Grossesse
La morphine traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Elle ne peut donc pas être administrée pendant la grossesse et l'allaitement.

Pendant l'accouchement, la morphine, qui traverse la barrière placentaire, peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Une utilisation prolongée de morphine durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal.

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.

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

La morphine peut avoir des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vu la survenue d'une sédation, il convient d'interdire la conduite de véhicules et l'utilisation de machines pendant le traitement par ***MS Direct*** 10 mg.

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquence suivantes constituent la base pour la classification des effets indésirables :

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)

Affections du système immunitaire :
Peu fréquent : hypersensibilité
Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique ou anaphylactoïde

Affections psychiatriques :
Fréquent : confusion, insomnie
Peu fréquent : agitation, euphorie, hallucinations, sautes d'humeur
Fréquence indéterminée : pensées anormales, dépendance, dysphorie, anxiété

Affections du système nerveux :
Fréquent : étourdissements, céphalées, contractions musculaires involontaires, hébétude
Peu fréquent : convulsions, hypertonie, paresthésies, syncope
Fréquence indéterminée : allodynie, hyperalgésie (voir la rubrique 4.4), hyperhidrose

Affections oculaires :
Peu fréquent : troubles visuels
Fréquence indéterminée : myosis

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
Peu fréquent : vertiges

Affections vasculaires :
Peu fréquent : rougeur, hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Peu fréquent : œdème pulmonaire, dépression respiratoire, bronchospasmes
Fréquence indéterminée : diminution de la toux, syndrome d'apnée centrale du sommeil

Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : nausées, constipation
Fréquent : douleur abdominale, anorexie, sécheresse buccale, vomissements
Peu fréquent : iléus, modification du goût, dyspepsie

Fréquence indéterminée : pancréatite

Affections hépatobiliaires :
Peu fréquent : augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée : douleurs ou spasmes des voies biliaires, spasme du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : sueurs, éruption cutanée
Peu fréquent : urticaire

Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Affections du rein et des voies urinaires :
Peu fréquent : rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein :
Fréquence indéterminée : aménorrhée, diminution de la libido, dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquent : asthénie, fatigue, malaise, prurit
Peu fréquent : frissons, œdème périphérique
Fréquence indéterminée : accoutumance, syndrome de sevrage médicamenteux, syndrome de sevrage néonatal

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage
L'utilisation répétée de ***MS Direct*** 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes : somnolence s'aggravant en stupeur, myosis important, dépression respiratoire, faiblesse musculaire, bradycardie, rhabdomyolyse menant à l'insuffisance rénale et hypotension, qui peuvent entraîner un coma avec collapsus, voire une issue fatale. Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire. Pneumonie d'aspiration.

Une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage en morphine.

Traitement : cette intoxication doit être traitée en milieu hospitalier.
Il faut d'abord s'assurer de l'absence d'obstruction des voies respiratoires.
Administrer 0,4 mg de naloxone par voie intraveineuse. Si nécessaire, répéter l'injection après 2 à 3 minutes ou placer une perfusion contenant 2 mg de naloxone dans 500 ml d'une solution saline ou de glucose à 5 % (0,004 mg/ml). La vitesse de la perfusion doit être adaptée aux réactions du patient.
Il convient de tenir compte du fait que le traitement par naloxone peut entraîner un syndrome de sevrage.
Si possible, procéder à une vidange gastrique.
Assister la respiration et maintenir l'équilibre hydro-électrolytique.
Tenir compte du fait que les comprimés ***MS Direct*** encore présents dans l'intestin continuent à libérer de la morphine pendant plusieurs heures.

5 PROPRIéTéS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : alcaloïdes naturels de l'opium
Code ATC : N02A A01

La morphine est un alcaloïde présent dans l'opium. Elle agit principalement sur le système nerveux central et le système digestif.

Elle agit directement sur le système nerveux central et entraîne une analgésie, une somnolence et des sautes d'humeur.

Elle inhibe le réflexe de toux par son action directe sur les centres médullaires. La dépression respiratoire résulte d'une réponse insuffisante du centre respiratoire au CO2.

La stimulation de la zone des chimiorécepteurs par la morphine provoque des vomissements. L'augmentation de la pression dans les voies biliaires est due au spasme du sphincter d'Oddi. La constipation résulte de l'action inhibitrice de la morphine sur la motilité intestinale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La morphine administrée sous forme de comprimés de sulfate de morphine est bien absorbée.
Après absorption par le tractus digestif, la substance subit un effet de premier passage au niveau du foie.

L'administration de 20 mg de sulfate de morphine sous forme de comprimés ***MS Direct*** provoque un pic de la concentration plasmatique de 23,5 ng/ml (C_{max}) 1,1 heure après la prise (T_{max}).
La biodisponibilité moyenne de la morphine fluctue autour de 30%.

Principalement métabolisée par le foie, mais également par les reins et la muqueuse intestinale, la morphine est excrétée dans l'urine, essentiellement sous forme de morphine-3-glucuronide, mais aussi sous forme de morphine-6-glucuronide.
Chez le jeune adulte, le temps de demi-vie d'élimination est de 2,5 à 3 heures ; il peut être plus long chez les personnes âgées.
Vu le mode d'excrétion de la morphine, les doses administrées aux patients ayant une pathologie hépatique ou une insuffisance rénale doivent être plus faibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

lactose anhydre, amidon de maïs (prégélatinisé), povidone, talc, stéarate de magnésium.
Enrobage : Opadry 06B20843 (bleu) (hypromellose (E 464) – dioxyde de titane (E 171) – macrogol 400 – Bleu brillant FCF, laque d'aluminium (E 133))

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à des températures à plus 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 56 comprimés enrobés dans un emballage sous plaquettes en PVdC/PVC/aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE192482

Luxembourg
2002127018

- 0270376 : 56 comprimés

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

Date de première autorisation :
16-04-1998

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2024
Date d'approbation : 11/2024