RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MS Contin 10 mg, comprimés à libération prolongée
MS Contin 30 mg, comprimés à libération prolongée
MS Contin 60 mg, comprimés à libération prolongée
MS Contin 100 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MS Contin 10 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de sulfate de morphine

MS Contin 30 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 30 mg de sulfate de morphine

MS Contin 60 mg, comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé à libération prolongée contient 60 mg de sulfate de morphine

MS Contin 100 mg, comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de sulfate de morphine

Excipients à effet notoire:

MS Contin 5 mg, comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé à libération prolongée contient 95 mg de lactose anhydre

MS Contin 10 mg, comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé à libération prolongée contient 90 mg de lactose anhydre

MS Contin 30 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 70 mg de lactose anhydre et jaune orangé (E110)

MS Contin 60 mg, comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé à libération prolongée contient 40 mg de lactose anhydre et jaune orangé (E110)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Les comprimés ***MS Contin*** 10 mg à libération prolongée sont brun doré et présentent la mention 10/mg sur une seule face.

Les comprimés ***MS Contin*** 30 mg à libération prolongée sont violet foncé et présentent la mention 30/mg sur une seule face.

Les comprimés ***MS Contin*** 60 mg à libération prolongée sont orange et présentent la mention 60/mg sur une seule face.

Les comprimés ***MS Contin*** 100 mg à libération prolongée sont gris et présentent la mention 100/mg sur une seule face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atténuation de la douleur sourde (non aiguë), sévère et persistante.
Douleur postopératoire (uniquement chez les adultes)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes
Les comprimés doivent être administrés deux fois par jour, avec un intervalle de 12 heures. Chez l'adulte, le traitement commence généralement par l'administration d'un comprimé de 30 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures (donc 2 comprimés par jour).

Lorsque la douleur s'intensifie, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires.

La posologie sera de toute façon individuelle ; il faut toujours tenir compte de l'affection dont souffre le patient, du genre de douleur qu'il ressent et de l'effet analgésique attendu, ainsi que des effets secondaires et de la médication d'accompagnement du patient.

La durée du traitement est variable et individuelle et doit être aussi brève que possible. Une administration chronique n'est pas conseillée, sauf lorsque la condition médicale du patient requiert un traitement analgésique nécessitant l'usage de la morphine.

Un supplément de morphine peut être administré, si nécessaire, par voie orale ou par voie parentérale. Dans ce cas, il faut cependant tenir compte des effets de la libération prolongée de la morphine par les comprimés ***MS Contin***.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par ***MS Contin***, 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 Contin***, 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 Contin 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 orale ou parentérale
Si l'on souhaite administrer des comprimés ***MS Contin*** à un patient qui reçoit déjà de la morphine par voie orale, la même dose quotidienne en mg doit être administrée, mais cette fois, répartie sur deux prises, avec un intervalle de 12 heures.

Lors du passage aux comprimés ***MS Contin*** chez un patient qui reçoit déjà de la morphine par voie parentérale, la dose quotidienne doit être augmentée, afin de compenser la diminution de l'effet analgésique résultant de l'administration orale. Cette augmentation représente généralement 50 % à 100 % de la dose quotidienne injectée.
Si nécessaire, les comprimés ***MS Contin*** peuvent être administrés toutes les 8 heures. Ils ne peuvent pas être pris à des intervalles plus courts. La dose est déterminée individuellement et doit être aussi réduite que possible.

Circonstances particulières
Les comprimés ***MS Contin*** ne peuvent pas être administrés dans les premières 24 heures suivant une intervention chirurgicale. Ensuite, une dose de départ de 20 mg toutes les 12 heures pour une personne de moins de 70 kg et de 30 mg toutes les 12 heures pour une personne de plus de 70 kg peut être administrée.

Les comprimés ***MS Contin*** doivent être administrés avec précaution en cas d'affection abdominale aiguë, pendant une période postopératoire ou après une chirurgie abdominale.

Dans les cas suivants une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire :
- après l'administration d'un médicament provoquant une dépression respiratoire
- administration lors d'une diminution de la réserve respiratoire
- administration à une personne âgée
- administration lors d'une insuffisance hépatique
- administration lors d'une insuffisance rénale

Pour l'adaptation du dosage chez les autres patients à risque, voir paragraphe 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »

Population pédiatrique
Pour un enfant, la dose de départ est de 0,2 à 0,8 mg par kg et par 12 heures. ***MS Contin*** n'est pas destiné aux nourrissons. La dose administrée dépend de la sévérité de la douleur et du besoin analgésique individuel du patient.

Mode d'administration
Voie orale.

UMode de prise
Les comprimés ***MS Contin*** ne peuvent en aucun cas être coupés, mâchés ou broyés (risque de libération précoce et d'absorption d'une dose de morphine toxique et possiblement fatale, voir aussi 4.9 <<Surdosage>>).

4.3 Contre-indications

MS Contin est contre-indiqué en cas d'une hypersensibilité à la morphine ou un des adjuvants ou dans chaque situation ou l'usage des opiacés est contre-indiqué. Ceci peut se produire dans les situations suivantes :

- Dépression respiratoire
- Affection obstructive des voies respiratoires
- Affection hépatique aiguë
- Alcoolisme sévère
- Administration simultanée, ou arrêtée depuis moins de deux semaines, d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Traumatisme cérébral
- Hypertension intracrânienne
- Iléus paralytique

L'administration des comprimés ***MS Contin*** est contre-indiquée en cas de grossesse, ainsi qu'avant 24 heures avant ou après une intervention chirurgicale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est conseillé de diminuer la dose pour les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie, d'une affection hépatique chronique, d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance surrénale, d'une hypertrophie de la prostate, ainsi qu'en cas de choc ou de réserve respiratoire limitée.

Comme pour tous les produits stupéfiants la dépression respiratoire est un grand risque en cas de surdosage.

Les comprimés ***MS Contin*** doivent être administrés avec précaution en cas de vidange gastrique ralenti, d'abdomen aigu, pendant la période postopératoire ou après une chirurgie abdominale.

La survenue d'un iléus paralytique impose l'interruption du traitement au ***MS Contin***. Le traitement par ***MS Contin*** des malades, chez qui une cordotomie ou toute autre intervention chirurgicale doit être effectuée dans un but analgésique, doit être interrompu 24 heures avant l'intervention.

Les formes à libération prolongée ne sont pas des traitements d'urgence.

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

- en cas de traitement concomitant de 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, étant donné que ceci peut favoriser une brusque dépression respiratoire. La prudence est également de mise lorsque les patients souffrent de maladies pulmonaires obstructives graves, d'un cœur pulmonaire aigu ou d'asthme bronchial aigu ;
- chez des personnes âgées : elles sont très sensibles aux effets secondaires centraux indésirables (confusion). Leur système digestif est très fragile. Il existe également une diminution physiologique de la fonction rénale. Il est donc recommandé de réduire de moitié la dose initiale ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère
- en cas de constipation : il est absolument nécessaire de vérifier qu'il n'y a pas de syndrome obstructif avant de commencer le traitement ;
- en cas d'affections des voies biliaires ;
- en cas de pancréatite ;
- en cas d'hypotension avec hypovolémie ;
- chez des patients avec des antécédents épileptiques, car la morphine peut abaisser le seuil de convulsion ;
- chez des patients ayant abusé de substances par le passé.

Une hypertension intracrânienne peut apparaître après l'administration de la morphine. La morphine doit donc être utilisée avec la plus grande prudence chez des patients atteints de lésions à la tête ou chez qui une hypertension intracrânienne a déjà été constatée.

Une 'utilisation prolongée peut créer une tolérance et des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour soulager adéquatement la douleur.
Une utilisation prolongée peut entraîner une dépendance physique.
L'arrêt subit d'un traitement de longue durée provoque des symptômes de sevrage, tels que : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, transpiration abondante, 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 lors 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 résultant d'une utilisation répétée. La prudence est de mise lorsque les patients ont déjà abusé antérieurement de certaines substances.

<u>Syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients présentant une drépanocytose</u>

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.

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 résultant d'une utilisation répétée. La prudence est de mise lorsque les patients ont déjà abusé antérieurement de certaines 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).

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 Contin*** 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 Contin*** 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.

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 Contin***.

L'utilisation répétée de ***MS Contin*** 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 Contin*** 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 Contin*** 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.

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

Les comprimés ***MS Contin*** doivent être pris entiers et ne peuvent être brisés ou écrasés.

L'administration de comprimés brisés, mâchés ou écrasés peut entraîner une libération rapide et donner lieu à l'absorption d'une dose potentiellement létale (voir section 4.9 « Surdosage »).L'administration parentérale d'applications orales, comme les comprimés ***MS Contin***, peut générer des effets secondaires graves et même éventuellement fatals.

Les comprimés *MS Contin* relèvent de l'application de la législation sur les stupéfiants.

Les comprimés ***MS Contin*** 10, 30 et 60 mg contiennent du lactose. Ce médicament ne peut donc pas être administré aux patients souffrant d'affections héréditaires rares, comme l'intolérance au galactose, la déficience en Lapp lactase ou la malabsorption du glucose ou du galactose. Les comprimés ***MS Contin*** de 30 mg et de 60 mg contiennent aussi du jaune orangé (E110). Ce colorant peut provoquer des réactions allergiques.

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).

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques du ***MS Contin***, la prise concomitante d'alcool et de MS Contin doit être évitée.

Les inhibiteurs de monoamine-oxydase (IMAO), les antihistaminiques et les bètabloqueurs renforcent également l'effet déprimant de la morphine.
Les IMAO ne peuvent pas êtres administrés en même temps que la morphine, et ceci, jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir également 4.3 Contre-indications).
En cas d'administration combinée, la morphine peut renforcer l'action des anticoagulants de type coumarine.

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 détermination du taux de glucose dans les urines peut produire un faux résultat positif en cas d'application 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, ni pendant la lactation. Pendant l'accouchement, la morphine, qui traverse la barrière du placenta, peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

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

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 influer sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Il convient d'interdire la conduite de véhicules et l'utilisation de machines pendant le traitement par ***MS Contin***.

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 anaphylactiques, réaction anaphylactoïdes

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

Affections du système nerveux:
Fréquent: vertiges, céphalées, contractions musculaires involontaires, somnolence
Peu fréquent: convulsions, hypertonie, paresthésie, 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: rougissement, hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:
Peu fréquent: œdème pulmonaire, dépression respiratoire, spasmes bronchiques
Fréquence indéterminée: diminution de la toux

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 enzymes hépatiques
Fréquence indéterminée: douleurs ou spasmes des voies biliaires

Affections de la peau et du tissus sous-cutané:
Fréquent: sudation, 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, dysfonctionnement érectile

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

Dépendance aux médicaments 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 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 sévère, dépression respiratoire, faiblesse musculaire, bradycardie, rhabdomyolyse aggravée jusqu' une insuffisance rénale et hypotension, qui peuvent entraîner un coma avec un 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 administrer une perfusion qui contient 2 mg de naloxone dans 500 ml d'une solution saline ou glucosée à 5 % (0,004 mg/ml). La vitesse de la perfusion doit être adaptée aux réactions du patient.
Il faut tenir compte du fait que le traitement par naloxone peut occasionner un syndrome de sevrage.
Si possible, procéder à une vidange gastrique.
Soutenir la respiration et maintenir l'équilibre hydroélectrolytique.
Prendre en compte que les comprimés ***MS Contin*** 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 d'opium
Code ATC :N02A A01

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

Elle agit directement sur le système nerveux central et donne ainsi lieu à une analgésie, une somnolence et à des sautes d'humeur.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption par le tractus digestif, la substance subit un effet de premier passage au niveau du foie.

L'administration de 30 mg de sulfate de morphine sous forme de comprimés ***MS Contin*** occasionne un pic de la concentration plasmatique de 162,8 ± 24,3 ng/ml 3,5 heures après la prise. 12 heures après la prise, la concentration plasmatique est encore de 70 ng/ml de sulfate de morphine. La disponibilité biologique de la morphine administrée par voie orale oscille autour de 50 %.

Métabolisée par glucurono-conjugaison, elle est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de morphine-3-glucuronide. 7 à 10 % est éliminé dans les selles par excrétion biliaire.
Le temps de demi-vie d'élimination chez le jeune adulte est de 2,5 à 3 heures ; il peut être plus long chez les personnes âgées.

Étant donné le mode d'excrétion de la morphine, les doses administrées aux patients présentant une pathologie hépatique ou une insuffisance rénale, doivent être réduites.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

MS Contin 10 mg *:* anhydrate de lactose, hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc, Opadry 85F270017 tan (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé – dioxyde de titane (E171) – macrogol 3350 – talc – oxydes de fer jaune / rouge / noir (E172))

MS Contin 30 mg *:* anhydrate de lactose, hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc, Opadry OY-6708 violet (hypromellose (E464) – macrogol 400 – dioxyde de titane (E171) – jaune orangé (E110) – carmin d'indigo (E132) – érythrosine (E127))

MS Contin 60 mg *:* anhydrate de lactose, hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc, Opadry OY-3508 orange (hypromellose (E464) – macrogol 400 – dioxyde de titane (E171) – jaune de quinoléine (E104) – jaune orangé (E110) – érythrosine (E127))

MS Contin 100 mg *:* hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc, Opadry OY-8215 gris (hypromellose (E464) – macrogol 400 – dioxyde de titane (E171) – carmin d'indigo (E132) – oxydes de fer jaune / noir (E172))

6.2 Incompatibilités

Aucun cas connu.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

MS Contin 5 mg *:* Boîte de 14, 30 et 56 comprimés à libération prolongée.
MS Contin 10 mg *:* Boîte de 14, 30 et 56 comprimés à libération prolongée.
Boîte de 56 comprimés en conditionnement unitaire.

MS Contin 30 mg *:* Boîte de 14, 30 et 56 comprimés à libération prolongée.
Boîte de 56 comprimés en conditionnement unitaire.
MS Contin 60 mg *:* Boîte de 14, 30 et 56 comprimés à libération prolongée.
MS Contin 100 mg *:* Boîte de 14, 30 et 56 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune donnée disponible.

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
MS Contin 10 mg: BE134032
MS Contin 30 mg: BE134041
MS Contin 60 mg: BE134057
MS Contin 100 mg: BE134066

Luxembourg

MS Contin 10 mg: 2005078269

- 0073895: 14 comprimés à libération prolongée
- 0249789: 30 comprimés à libération prolongée
- 0073881: 56 comprimés à libération prolongée

MS Contin 30 mg: 2005078271

- 0073931: 14 comprimés à libération prolongée
- 0249792: 30 comprimés à libération prolongée
- 0073928: 56 comprimés à libération prolongée

MS Contin 60 mg: 2005078272

- 0073959: 14 comprimés à libération prolongée
- 0249808: 30 comprimés à libération prolongée
- 0073945: 56 comprimés à libération prolongée

MS Contin 100 mg: 2005078273

- 0073914: 14 comprimés à libération prolongée
- 0249811: 30 comprimés à libération prolongée
- 0073900: 56 comprimés à libération prolongée

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

MS Contin 10 mg: 30-04-1986
MS Contin 30 mg: 30-04-1986
MS Contin 60 mg: 30-04-1986
MS Contin 100 mg: 30-04-1986

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2024
Date d'approbation : 11/2024