

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTISKENAN 5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de morphine5
mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois.

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

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par ACTISKENAN, 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 ACTISKENAN, 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).

Posologie initiale

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

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

Adulte:

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

Enfant de plus de 6 mois:

La dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour.

Populations particulières

Patients fragiles:

Toutes les posologies sont réduites de moitié et/ou espacées de 6 à 8 heures (patient très âgé, insuffisance rénale ou hépatique, hypoprotidémie).

Sujet très âgé:

Il convient de débiter le traitement avec une posologie de l'ordre de 2,5 à 5 mg de morphine orale LI 4 à 6 fois par jour, soit 10 à 30 mg par jour.

Insuffisance rénale:

Les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

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

Fréquence de l'évaluation

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

Adaptation posologique

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

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

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

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

Correspondance entre les différentes voies d'administration

La posologie varie selon la voie d'administration.

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

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

Changement de forme pharmaceutique

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

Durée du traitement

ACTISKENAN ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la gélule DOIT être ouverte; il existe un risque de fausse-route en cas d'administration de la gélule entière. Chez les patients ne pouvant avaler la gélule entière, on peut administrer son contenu directement dans une alimentation semi-solide (purée, confiture, yaourt), ou encore dans des sondes gastriques ou de gastrostomie de diamètre supérieur à 16 F.G. et/ou de diamètre interne supérieur ou égal à 2,5 mm à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 10 ou 50 ml d'eau est suffisant.

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la morphine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- enfant de moins de 6 mois,
- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie),
- en aigu: traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,
- épilepsie non contrôlée,
- iléus,
- associations avec la buprénorphine, la nalbuphine, la naltrexone, le nalméfène et l'oxybate de sodium ([voir rubrique 4.5](#)),
- allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Dépression respiratoire

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

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

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.

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.

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.

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

L'utilisation concomitante d'ACTISKENAN 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 ACTISKENAN 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).

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 la rubrique 4.5).

L'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.

En effet, en cas d'utilisation prolongée et répétée, le patient peut développer une tolérance au médicament et avoir besoin d'augmenter progressivement les doses pour maintenir l'analgésie. Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

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.

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 du P2Y12 et morphine (voir rubrique 4.5).

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 qu'ACTISKENAN.

L'utilisation répétée d'ACTISKENAN 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 d'ACTISKENAN 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 ACTISKENAN 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.

Des antécédents d'abus et/ou de dépendance permettent toutefois la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur, mais une surveillance particulière est recommandée.

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

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

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi

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

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

Insuffisance rénale:

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

Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément:

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

En cas d'insuffisance respiratoire non décompensée, de syndrome d'apnée du sommeil, de pathologie respiratoire chronique obstructive sévère, d'asthme bronchique grave, de cœur pulmonaire chronique:

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

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

En cas d'insuffisance hépatique:

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

Chez les personnes âgées et très âgées:

Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale (voir rubrique 4.2).

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

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

Constipation:

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

Chez le nourrisson âgé de plus de six mois (voir rubrique 4.3):

Les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.

Hypertension intracrânienne:

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

Chez les patients présentant une hypotension accompagnée d'une hypovolémie

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

Troubles mictionnels:

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

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, vertiges et hypotension artérielle.

Hypothyroïdie

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxoedème ou d'hypothyroïdie.

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.

Sportifs:

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

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

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques (phénothiazines), d'autres tranquillisants, des barbituriques, des

benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des anesthésiques généraux, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux, des relaxants musculaires (baclofène), de la gabapentine ou de la prégabaline, de l'alcool et du thalidomide.

Des effets d'interaction entraînant une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou un coma peuvent se produire si ces médicaments sont pris en combinaison avec les doses habituelles de morphine.

Associations contre-indiquées

Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine)

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

Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Oxybate de sodium

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

Associations déconseillées

Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (voir la rubrique 4.4).

Inhibiteur du P2Y₁₂

Une exposition retardée et réduite au traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y₁₂ par voie orale a été observée chez des patients atteints du syndrome coronarien aigu traités par morphine. Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et s'applique aux autres opioïdes. Même si les conséquences cliniques ne sont pas connues, les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité des inhibiteurs du P2Y₁₂ chez les patients co-traités avec la morphine et inhibiteur du 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 du P2Y₁₂ est jugée cruciale, l'utilisation d'un inhibiteur du P2Y₁₂ par voie parentérale peut être envisagée.

Associations à prendre en compte

Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, pethidine, phénopéridine, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol)

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

Antitussifs morphine-like (dextrométorphan, noscapine, pholcodine)

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

Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

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

Barbituriques

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

Benzodiazépines et apparentés

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

Autres médicaments sédatifs

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

Médicaments atropiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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 (abstinence) néonatal. Le traitement peut inclure l'utilisation d'un opioïde et des soins de support.

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

Allaitement

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

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»).

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

En raison de la baisse de vigilance par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

4.8. Effets indésirables

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

La fréquence des effets indésirables possibles, indiqués ci-dessous, est définie conformément à la convention 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).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique Réactions anaphylactoïdes
Affections endocriniennes				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles de métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué		
Affections psychiatriques		Etat confusionnel Insomnie	Agitation Humeur euphorique Hallucinations Humeur modifiée	Pensée anormale Dysphorie Cauchemars (plus spécialement chez le sujet âgé) Dépendance Diminution de la libido

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)t	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		Somnolence Sensation vertigineuse Céphalée Myoclonies (risque exceptionnel en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux)	Convulsions Hypertonie Paresthésies Syncope Dysgueusie	Sédation Augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps Allodynie, Hyperalgésie (voir la rubrique 4.4)
Affections oculaires			Perturbation visuelle	Myosis
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections vasculaires			Rougeur Hypotension	
Affections respiratoire, thoraciques et médiastinales			?dème pulmonaire Dépression respiratoire (avec au maximum apnée) Bronchospasme	Dyspnée Syndrome d'apnée centrale du sommeil
Affections gastro-intestinales	Nausée Constipation	Douleur abdominale Vomissements	Iléus Dyspepsie	Bouche sèche Pancréatite
Affections hépatobiliaires				Douleurs biliaires Spasme du sphincter d'Oddi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Rash	Urticaire	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affection du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire (notamment en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale)	Dysurie

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)t	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein				Aménorrhée Trouble érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fatigue Malaise	?dème périphérique	Syndrome de sevrage (abstinence) Syndrome de sevrage du nouveau-né
Investigations			Elévation des enzymes hépatiques	

Description de certains effets indésirables

Dépendance aux médicaments

L'utilisation répétée d'ACTISKENAN 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).

Syndrome de sevrage (abstinence)

L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes ou l'administration d'antagonistes opioïdes peut précipiter un syndrome d'abstinence. Ce syndrome peut également survenir entre deux doses. Pour la gestion, 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Pneumonie d'aspiration, myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés. Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire.

Conduite d'urgence

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique Opioïde, code ATC : N : système nerveux central.

Action sur le système nerveux central

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

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

La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), hypromellose, talc.

Composition de l'enveloppe de la gélule: indigotine (E132), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 12, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ETHYPHARM

194, BUREAUX DE LA COLLINE, B?TIMENT D
92213 SAINT-CLOUD CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 349 510-8 ou 34009 349 510 8 4: 7 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- CIP 349 511-4 ou 34009 349 511 4 5: 10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 512-0 ou 34009 349 512 0 6: 12 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 513-7 ou 34009 349 513 7 4: 14 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 514-3 ou 34009 349 514 3 5: 20 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 516-6 ou 34009 349 516 6 4: 25 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 517-2 ou 34009 349 517 2 5: 28 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 518-9 ou 34009 349 518 9 3: 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 519-5 ou 34009 349 519 5 4: 50 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 894-0 ou 34009 349 894 0 7: 56 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 349 895-7 ou 34009 349 895 7 5: 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 561 957-2 ou 34009 561 957 2 5: 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

Date de première autorisation:17 février 1999

Date de dernier renouvellement:10 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/10/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.