ANSM - Mis à jour le : 23/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SKENAN L.P. 10 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de morphine..... 10 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : saccharose.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Microgranules à libération prolongée en gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, 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.

Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate (LI) avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée (LP).

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par SKENAN L.P., 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 SKENAN L.P., 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).

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. La posologie initiale doit tenir compte des

traitements antalgiques antérieurs et concomitants, et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Posologie initiale

Avec les formes à libération prolongée, la dose journalière totale doit être répartie en deux prises, le plus souvent équivalentes, à 12 heures d'intervalle.

Adulte :

En règle générale, la dose journalière de départ est de 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

Sujet âgé :

Il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.

Sujet très âgé :

Il convient de débuter 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.

Fréquence de l'évaluation

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

Adaptation posologique

Si la douleur n'est pas contrôlée, il peut être proposé une augmentation de 25 à 50 % de la posologie journalière antérieure de morphine LP, en conservant un intervalle de 12 h entre les prises.

L'adaptation posologique sera plus sûre et plus rapide en utilisant des interdoses de morphine LI. Chaque interdose correspond à 10 % de la dose journalière en morphine LP. Si le patient utilise régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour, ces interdoses seront intégrées à la posologie journalière suivante de morphine 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

SKENAN L.P. ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières. Elles ne doivent pas être mâchées ou croquées (voir rubrique 4.4).

Dans le cas où les gélules ne peuvent être avalées, leur contenu peut être administré 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. à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 30 à 50 ml d'eau est suffisant.

Les microgranules à libération prolongée contenus dans les gélules doivent être avalés entiers, sans être cassés, mâchés ou écrasés (voir rubrique 4.4).

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 (pour les formes à libération prolongée),
- bronchopneumopathie chronique obstructive sévère,
- asthme bronchique sévère,
- dépression respiratoire sévère avec hypoxie et/ou hypercapnie.
- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie),
- en aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,
- épilepsie non contrôlée,
- associations avec la buprénorphine, la nalbuphine, la 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

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

Les microgranules à libération prolongée contenus dans les gélules doivent être avalés entiers, sans être croqués, mâchés ou écrasés. L'administration de microgranules à libération prolongée de morphine écrasés, sucés ou croqués conduit à une libération prolongée rapide et une absorption d'une quantité de morphine potentiellement fatale (voir rubrique 4.9).

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 de SKENAN L.P. 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 SKENAN L.P. 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).

Dans le contexte du traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus 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 que SKENAN L.P.

L'utilisation répétée de SKENAN L.P. peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO.

L'abus ou le mésusage intentionnel de SKENAN L.P. 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 SKENAN L.P. 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 de toxicomanie 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.

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

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.

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

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 débuter 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 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 des opioïdes forts, 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 de moitié et en augmentant très progressivement la posologie (voir rubrique 4.2).

Une pathologie urétro-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 anti-cholinergique 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, surtout avant trois mois :

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 avec un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes ou un niveau de conscience réduit d'origine incertaine, l'utilisation de la morphine doit 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.

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.

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

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.

La morphine ne doit pas être administrée en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou dans les deux semaines suivant un tel traitement.

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 (boisson ou excipient)**

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

L’alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques de SKENAN L.P., la prise concomitante d’alcool ou de médicaments contenant de l’alcool et de SKENAN L.P., doit être évitée.

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.

+ **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, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol)

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

+ **Antitussifs morphine-like** (dextrométorphane, 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.

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 en raison du passage de la morphine dans le lait maternel.

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 induite par ce médicament, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine, principalement à l'instauration du traitement et en cas d'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.

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 Réaction anaphylactoïde

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Fréquence indéterminée
Troubles du 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
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
Affections oculaires			Perturbation visuelle	Myosis
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections vasculaires			Rougeur Hypotension	
Affections respiratoire, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire Dépression respiratoire (avec au maximum apnée) Bronchospasme	Syndrome d'apnée centrale du sommeil Diminution du réflexe de toux
Affections gastro-intestinales	Nausée Constipation	Douleur abdominale Vomissements Bouche sèche	Iléus Dyspepsie	Pancréatite
Affections hépatobiliaires				Douleurs biliaires Spasme du sphincter d'Oddi

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Fréquence indéterminée
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
Affections des organes de reproduction et du sein				Aménorrhée Trouble érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fatigue Malaise Prurit	Œdème 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 de SKENAN L.P. 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 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.

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 dépression respiratoire.

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

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

L'administration de microgranules à libération de morphine écrasés conduit à une libération rapide de la morphine, et ceci peut entraîner un surdosage potentiellement fatal.

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.

En raison de la forme à libération prolongée, SKENAN L.P. continuera à augmenter la charge de morphine pendant 12 heures après son administration ; la naloxone ayant une courte durée d'action, le patient devra être surveillé jusqu'au rétablissement d'une ventilation spontanée

Chez les sujets physiquement dépendants de la morphine, la naloxone doit être administrée avec précaution, car elle peut provoquer une réversion brutale ou totale des effets opioïdes, et provoquer des douleurs ou un syndrome de sevrage aigu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux central, Analgésique Opioïde, code ATC : N02AA01 (N : système nerveux central)

La morphine est un agoniste opioïde pur.

Action sur le système nerveux central

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

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 d'une dose inchangée.

La morphine provoque un myosis, même dans l'obscurité totale. Un myosis en tête d'épingle est un signe de surdosage en opioïde mais n'est pas pathognomonique (ex : une lésion du tronc cérébral d'origine hémorragique ou ischémique peut provoquer le même symptôme). Une mydriase importante plutôt qu'un myosis peut être observée en cas d'hypoxie dans le cadre d'un surdosage en morphine.

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

La morphine provoque enfin un myosis d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il s'agit d'une forme à libération prolongée permettant une administration orale biquotidienne.

Absorption

Les concentrations sériques maximales de morphine sont obtenues en 2 à 4 heures.

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.

Élimination

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (10 %).

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*, macrogol 4000, dispersion aqueuse d'éthylcellulose** (AQUACOAT ECD 30), sébaçate de dibutyl, talc.

*Composition des microgranules neutres : Saccharose, amidon de maïs.

**Composition de la dispersion aqueuse d’éthylcellulose AQUACOAT ECD 30 : Ethylcellulose, laurilsulfate de sodium, alcool cétylique.

Composition de l'enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane, jaune de quinoléine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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 333 235-2 ou 34009 333 235-2 3: gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium) : boîte de 14.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire

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.