

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ACTISKENAN 30 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES 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.

Mode d'administration

Voie orale.

Avec les formes à libération immédiate, 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).

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.

Posologie initiale

Chez l'adulte :

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

Chez les 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...).

Chez le 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.

Chez l'enfant :

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

Chez l'insuffisant rénal :

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.

Adaptation posologique :

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.

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

4.3 Contre-indications

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

- hypersensibilité connue à la morphine ou à tout autre composant du produit,
- 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,
- associations avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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.

En cas de traitement prolongé par la morphine, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.

On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.

La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Précautions d'emploi

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.

Chez l'insuffisant respiratoire non décompensé :

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.

Chez l'insuffisant 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 Posologie et mode d'administration).

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, 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.

Troubles mictionnels :

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

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, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

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

Associations déconseillées

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

+ 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 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.

Associations à prendre en compte

- + **Autres analgésiques morphiniques agonistes** (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, pethidine, phénopéridine, remifentanil, sufentanil, tramadol)
- + **Antitussifs porphine-like** (dextrométorphan, noscapine, pholcodine)
- + **Antitussifs morphiniques vrais** (codéine, éthylmorphine)
- + **Barbituriques**
- + **Benzodiazépines et apparentés.**

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

- + **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.

4.6 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. Dans ces conditions d'utilisation, une surveillance néonatale sera envisagée.

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.

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.

On peut également noter :

- sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ;
- dépression respiratoire avec au maximum apnée ;
- augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps ;
- dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale ;
- prurit et rougeur ;
- syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies.
- Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

ANALGÉSIQUE OPIOÏDE.

(N : système nerveux central).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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 glucuroconjugués 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 glucuroconjugués 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 précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. 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.

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

BRISTOL MYERS SQUIBB

3, rue Joseph Monier
92500 RUEIL-MALMAISON

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE III

ETIQUETAGE

DENOMINATION

ACTISKENAN 30 mg, gélule

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Saccharose.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Morphine à LIBERATION IMMEDIATE.
Lire attentivement la notice.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

MÉDICAMENT AUTORISE N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.