

# Mentions légales - MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg / ml, Solution injectable

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de MORPHINE..... 50,00 mg  
pour 1 ml de solution injectable

Une ampoule de 5 ml contient 250 mg de sulfate de morphine.  
Une ampoule de 10 ml contient 500 mg de sulfate de morphine.  
Pour les excipients, voir la rubrique des données pharmaceutiques

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.

### Posologie et mode d'administration

**Il est rappelé qu'UN mg de sulfate de morphine équivaut à UN mg de chlorhydrate de morphine.**

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets secondaires indésirables peuvent être contrôlés.

La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	Sous-cutanée	Intraveineuse
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

Du fait de la quantité de morphine contenue dans une ampoule, cette présentation n'est pas adaptée aux injections péri-durale, intrathécale, ou intraventriculaire, ni aux injections uniques par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

### Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :

#### Voies intraveineuse et sous-cutanée :

Chez l'adulte, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée ("par titration"), à la dose de 1 à 3 mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient), toutes les 10 minutes environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient.

Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures avec une présentation adaptée, soit à une analgésie autocontrôlée par voie intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1 mg suivis d'une période sans injection possible ("période réfractaire") d'environ 10 minutes.

La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5 mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation. Dans ce cas, il convient de diluer la solution de morphine 500mg/10ml à la concentration adaptée (1 à 5 mg/ml, le plus souvent 1 mg/ml).

#### Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

#### Doses initiales en fonction de la voie d'administration

Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

##### - Voie sous-cutanée :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5 mg/kg/j (classiquement 30 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les quatre à six heures).

Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (Voir adaptation posologique).

##### - Voie intraveineuse :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3 mg/kg/j (classiquement 20 mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.

Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (Voir adaptation posologique).

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables équivalents à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible ("période réfractaire") de 10 minutes minimum.

#### Adaptation posologique

##### - Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable)

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.

##### - Augmentation de la posologie

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.

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

#### Contre-indications

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

- hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants,
- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- insuffisance hépato-cellulaire 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 (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »)

- allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Mises en garde

**Ces présentations ne sont pas adaptées à l'injection péridurale, intrathécale, intraventriculaire, ni aux injections uniques par voie sous-cutanée ou intraveineuse.**

En raison de la concentration, ces présentations en ampoule de 5 ml et 10 ml sont destinées à des patients en cours de traitement morphinique et particulièrement adaptée aux techniques d'administration continue chez l'adulte.

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.

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.

La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu, en dehors de son utilisation dans le traitement de la douleur, 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 ne contre-indiquent toutefois pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmolement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies.

L'utilisation de morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence constitue un signe d'appel de décompensation respiratoire.

### Précautions particulières d'emploi

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

- **Hypovolémie :**  
En cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.
- **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 de moitié.  
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 péridurale.
- **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.

### 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 dangereuse 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, remifentanyl, sufentanyl, tramadol)

♦ **Antitussifs morphine-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.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas 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 les 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.

### **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison de la baisse possible 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.

### **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, principalement 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, larmoiement, 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.

### **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 :**

- Arrêt de la morphine en cours,
- 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.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

ANALGESIQUE OPIOIDE code ATC N02AA01 (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.

L'action de la morphine sur le centre du vomissement, (via la zone chémoréceptrice, stimuable notamment par la douleur, et le centre cochléo-vestibulaire), et 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 au niveau des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

## Propriétés pharmacocinétiques

### Résorption

- La résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale.
- Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée.

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 résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.

### Métabolisme

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique.

Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance-mère.

### Élimination

La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).

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 %).

### Données de sécurité précliniques

Sans objet.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### Incompatibilités

Solutions alcalines. Solutions iodées. Il est recommandé d'éviter de mélanger avec d'autres solutions injectables sans validation par un personnel qualifié.

### Durée de conservation

3 ans.

### Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### Nature et contenance du récipient

10 ml en ampoule (verre incolore de type I)

5 ml en ampoule (verre incolore de type I)

### Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

La solution est colorée en brun.

Utiliser immédiatement après ouverture de l'ampoule.

Ne pas conserver une ampoule entamée.

Prélever le contenu de l'ampoule dans des conditions d'asepsie rigoureuse avec du matériel à usage unique.

Ouverture de l'ampoule O.P.C. : l'ampoule ne peut être ouverte qu'en cassant la tête de l'ampoule vers l'arrière, le point de couleur vers le haut.

La solution peut être diluée dans une solution isotonique de chlorure de sodium 0.9% ou de glucose 5%.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS

## PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Ampoule (verre) :

### Présentations officielles :

AMM 3400935619921 : 10 ml boîte de 1 - Remb. Séc. Soc. 65 % - Prix : 7,24 € - Agr. Coll.

AMM 3400935620170 : 10 ml boîte de 10 - Remb. Séc. Soc. 65 % - Prix : 62,29 € - Agr. Coll.

### Présentations hospitalières :

AMM 3400935620170 : 10 ml boîte de 10 - Agr. Coll.

## DATE DE REVISION

Avril 2008.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.

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

### CDM LAVOISIER

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARIS - FRANCE

Tel : +33 1 55 37 83 83

E-mail : [contact@lavoisier.com](mailto:contact@lavoisier.com)

Fax : +33 1 55 37 83 84