



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfinesulfaat TioFarma 10 mg, tabletten
Morfinesulfaat TioFarma 20 mg, tabletten
Morfinesulfaat TioFarma 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfinesulfaat TioFarma 10 mg bevat 10 mg morfinesulfaatpentaahydraat per tablet, overeenkomend met 7,5 mg morfine per tablet.

Morfinesulfaat TioFarma 20 mg bevat 20 mg morfinesulfaatpentaahydraat per tablet, overeenkomend met 15 mg morfine per tablet.

Morfinesulfaat TioFarma 100 mg bevat 100 mg morfinesulfaatpentaahydraat per tablet, overeenkomend met 75 mg morfine per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Morfinesulfaat TioFarma 10 mg/20 mg/ 100 mg tablet bevat respectievelijk 53 mg, 106 mg, 530 mg lactose monohydraat per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Morfinesulfaat TioFarma 10 mg:	wit tot gebroken wit, ronde tabletten met een doorsnede van 6,5 mm, een breukstreep aan één kant en de inscriptie "M10" aan de andere kant.
Morfinesulfaat TioFarma 20 mg:	wit tot gebroken wit, ronde tabletten met een doorsnede van 8 mm, met een aan één kant de inscriptie "M20".
Morfinesulfaat TioFarma 100 mg:	wit tot gebroken witte tabletten, ovaal 19x8 mm, met breukstreep aan één kant en de inscriptie "M100" aan de andere kant.

Voor Morfinesulfaat TioFarma 10 mg tabletten geldt:
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Voor Morfinesulfaat TioFarma 100 mg tabletten geldt:
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Morfinesulfaat TioFarma tabletten zijn bestemd voor de behandeling van ernstige pijn die acute behandeling met opioïden noodzakelijk maakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

De dosering is afhankelijk van de ernst van de pijn en de voorafgaande geschiedenis van pijnstilling van de patiënt. Een gebruikelijke startdosering is 10-20 mg om de vier uur, of zoals voorgeschreven door de arts. Als de pijn heviger wordt of de morfinetolerantie groter, zal men een hogere dosering morfinesulfaat moeten toedienen, alleen of in combinatie met andere pijnstillers, om de gewenste pijnstilling te verkrijgen.

Bij overschakelen van parenterale morfine naar tabletten moet de dosering voldoende worden verhoogd om de vermindering van het analgetische effect door de orale therapie te compenseren. De dosering moet dan meestal 50-100% worden verhoogd. Deze patiënten hebben een individuele aangepaste dosering nodig.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 0 tot 3 jaar: Morfinesulfaat TioFarma tabletten mogen niet gebruikt worden in de leeftijd van 0 tot 3 jaar.

Kinderen van 3 tot 12 jaar: Voor kinderen van 3 tot en met 5 jaar wordt een dosering van 5 mg om de vier uur aanbevolen. Voor kinderen vanaf 6 tot 12 jaar wordt een dosering van 5 tot 10 mg om de vier uur aanbevolen. Alleen Morfinesulfaat 10 mg en 20 mg tabletten zijn geschikt voor kinderen.

Ouderen

Bij ouderen wordt aanbevolen de voor volwassenen geldende dosering te verlagen.

Wijze van toediening

Oraal. De tabletten dienen met voldoende water te worden ingenomen. Het is niet bekend of de werking van Morfinesulfaat TioFarma tabletten wordt beïnvloed door de inname van voedsel.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Morfinesulfaat TioFarma dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met Morfinesulfaat TioFarma hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Stopzetten van de behandeling

Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet. Daarom moet de dosis voorafgaand aan stopzetting geleidelijk worden verlaagd.

Behandelingsduur

Morfinesulfaat TioFarma mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen of in iedere situatie waarin het gebruik van opioïden is gecontra-indiceerd.

Dit kan de volgende situaties betreffen:

- Ademhalingsdepressie
- Obstructieve luchtwegaandoeningen
- Cyanosis
- Verhoogde intracraniale druk
- Schedelletsel
- Galkolieken of gastro-intestinale obstructie (vooral paralytische ileus)
- Operaties aan de gal en galwegen
- Ernstige abdominale pijn, peritonitis
- Acute leverziekten
- Gelijktijdig gebruik van mono-amino-oxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen nadat het gebruik van MAO-remmers werd gestopt.
- Coma
- Convulsieve aandoeningen indien therapieresistent en onstabiel

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle opioïde analgetica zijn lagere doseringen te adviseren bij ouderen, en bij hypothyroïdie, nierinsufficiëntie en leverfunctiestoornis.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met verminderde respiratoire functie, zoals bij emfyseem, convulsieve stoornissen, alcoholintoxicatie, delirium tremens, verhoogde intracraniale druk, hypotensie gepaard gaande met hypovolemie, ernstige cor-pulmonale, opioïd afhankelijke patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik, stoornissen aan de galgangen, alvleesklierontsteking, inflammatoire darmziekten, prostaat hypertrofie, adrenocorticale insufficiëntie.

Het gelijktijdig gebruik van alcohol en Morfinesulfaat TioFarma tabletten kan leiden tot versterking van de bijwerkingen van morfine. Gelijktijdig gebruik wordt ontraden.

Morfinesulfaat TioFarma tabletten mogen niet gebruikt worden als er kans is op een paralytische ileus. Is er een vermoeden dat een paralytische ileus kan optreden tijdens het gebruik van Morfinesulfaat TioFarma tabletten, dan moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden (zie sectie 4.3).

Morfine kan de aanvalsdrempel verlagen in patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie.

Morfinesulfaat TioFarma bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Morfinesulfaat TioFarma bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Patiënten die aanvullende pijnbestrijdende procedures moeten ondergaan, zoals een operatie of plexus blokkade, mogen geen Morfinesulfaat TioFarma tabletten gebruiken vanaf vier uur voor de interventie. Als daarna verdere behandeling met Morfinesulfaat TioFarma tabletten geïndiceerd is moet de dosis aangepast worden aan de nieuwe postoperatieve behoeften. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij het gebruik van Morfinesulfaat TioFarma tabletten voor een operatie of binnen 24 uur na een operatie. Daarnaast is voorzichtigheid geboden als Morfinesulfaat TioFarma tabletten gebruikt worden na abdominale chirurgie omdat morfine de darmmotiliteit vermindert. Morfinesulfaat mag alleen gebruikt worden als de arts er zeker van is dat er sprake is van een normale darmfunctie.

Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkcelanemie (SCD).

Vanwege een mogelijk verband tussen ACS en morfinegebruik bij SCD-patiënten die tijdens een vaso-occlusieve crisis met morfine worden behandeld, is nauwlettende controle op symptomen van ACS gerechtvaardigd.

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken waarvoor controle en vervangingstherapie met glucocorticoiden nodig is. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van morfine kan vooral optreden bij hoge doses. Een dosisverlaging van morfine of opioïdwisseling kan nodig zijn.

Het grootste gevaar bij opioïd-overdosering is ademhalingsdepressie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSAS van opioïden is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSAS vertonen de totale opioïdedosering te verlagen.

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions – SCAR's)

In verband met de behandeling met morfine is melding gemaakt van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), een aandoening die levensbedreigend of fataal kan zijn. De meeste van deze reacties traden binnen de eerste tien dagen van de behandeling op. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van AGEP en te worden geadviseerd om bij het optreden dergelijke symptomen medische zorg in te roepen.

Doen zich tekenen en symptomen voor die duiden op deze huidreacties, dan dient het gebruik van morfine te worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Lever- en galaandoeningen

Morfine kan stoornissen en spasmen van de Oddi-sfincter veroorzaken, waardoor de intrabiliaire druk stijgt en het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt.



Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Morfinesulfaat TioFarma kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van Morfinesulfaat TioFarma kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder – OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Morfinesulfaat TioFarma kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder een stoornis in het gebruik van alcohol), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD.

Voor aanvang van de behandeling met Morfinesulfaat TioFarma alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten dienen te worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Hiertoe behoort de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient de consultatie van een verslavingspecialist te worden overwogen.

Afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet. Langdurig gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Ontwenningssverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling. Acute ontwenningssverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, zweten, angst, agitatie en slapeloosheid. Wanneer behandeling met morfine moet worden gestopt, dient deze langzaam te worden afgebouwd om het optreden van ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Morfinesulfaat TioFarma en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten Morfinesulfaat TioFarma gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen patiënten en hun zorgverleners erop te wijzen dat ze op deze symptomen dienen te letten (zie rubriek 4.5).

Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine. Het analgetisch effect van morfine dient te worden gecontroleerd en de doses morfine dienen tijdens en na de behandeling met rifampicine te worden aangepast.

Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie

Binnen de eerste dag van gelijktijdige behandeling met een P2Y12-remmer en morfine is een verminderde werkzaamheid van de behandeling met de P2Y12-remmer waargenomen (zie rubriek 4.5).

Verminderde productie van geslachtshormonen en verhoogde productie van prolactine

Langdurig gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met een verminderde productie van geslachtshormonen en een verhoogde productie van prolactine. Symptomen zijn onder andere verminderd libido, erectiestoornissen en amenorroe.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij het gebruik van morfine is voorzichtigheid geboden in patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen met centraal zenuwstelsel remmende werking gebruiken. Het gaat hier om sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, andere kalmeringsmiddelen, spierrelaxantia, antihypertensiva, gabapentine of pregabaline en alcohol. Als deze geneesmiddelen in combinatie met de gebruikelijke doseringen van morfine worden gebruikt, kan door interactie ademhalingsdepressie, hypotensie, ernstige sedatie of coma optreden.

Sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief dempend effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom die behandeld werden met morfine. Deze interactie kan gerelateerd zijn aan verminderde gastro-intestinale motiliteit en gelden voor andere opioïden. De klinische relevantie is niet bekend, maar gegevens duiden op de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van P2Y12-remmers bij patiënten die gelijktijdig morfine en een P2Y12-remmer krijgen toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met acuut coronair syndroom, bij wie morfine niet achterwege kan worden gelaten en bij wie snelle P2Y12-remming cruciaal wordt geacht, kan gebruik van een parenterale P2Y12-remmer worden overwogen.

Een combinatie van agonist/antagonist opioïd analgetica (bijv. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) mag niet toegediend worden aan patiënten die behandeld zijn met een zuiver opioïd agonist analgeticum.

Cimetidine remt het morfine metabolisme.

Monoamine oxidase remmers hebben interactie met narcotische analgetica waarbij een excitatie of depressie van het centraal zenuwstelsel kan optreden gevolgd door een hypertensieve of hypotensieve crisis. Morfine mag niet toegediend worden gelijktijdig of binnen twee weken na therapie met monoamine oxidase remmers.

De plasmaconcentraties van morfine kunnen verlaagd worden door rifampicine.

Er zijn geen farmacokinetische data beschikbaar zijn over het gecombineerd gebruik van ritonavir en morfine. Echter, het is bekend dat ritonavir de hepatische enzymen induceert die de glucuronidatie van morfine verzorgen, waardoor de plasmaconcentratie van morfine kan dalen.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Morfinesulfaat TioFarma tabletten versterken; gelijktijdig gebruik dient te worden voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Morfine kan mogelijk het optreden van chromosomale schade in geslachtscellen bevorderen (zie rubriek 5.3). Daarom dienen mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd adequate maatregelen te treffen om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële teratogene risico te evalueren. Morfine passeert de placenta. Tijdens dierproeven is potentiële schade aan het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Om deze reden mag Morfinesulfaat TioFarma tabletten alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap in gevallen waarin de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de risico's voor het kind.

Pasgeborenen van wie de moeder tijdens ze zwangerschap opioïde analgetica gebruikte, dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen van neonataal abstinentiesyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde middel en ondersteunende zorg.

Morfine kan de duur van de bevalling verlengen of bekorten. Toediening van morfine kort voor of tijdens de partus kan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken. Pasgeborenen van wie de moeder tijdens het laatste deel van de zwangerschap tot aan de bevalling of tijdens de bevalling Morfinesulfaat TioFarma tabletten toegediend heeft gekregen, moeten worden gecontroleerd op tekenen van ademhalingsdepressie of onthoudingsverschijnselen en (indien nodig) worden behandeld met een specifieke opioïde-antagonist.

Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk, waar het hogere concentraties bereikt dan in het plasma van de moeder. Aangezien er in het lichaam van een baby die borstvoeding krijgt klinisch relevante concentraties worden bereikt, wordt borstvoeding ontraden tijdens het gebruik van Morfinesulfaat TioFarma tabletten.

Vruchtbaarheid

Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële risico op vruchtbaarheid te evalueren. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom dienen mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd adequate maatregelen te treffen om zwangerschap te voorkomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Morfinesulfaat TioFarma tabletten hebben grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het gebruik van morfine kan sedatie veroorzaken en kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Daarom worden ambulante patiënten die morfine gebruiken ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Bij de gebruikelijke dosering van morfine zijn de meest voorkomende bijwerkingen: misselijkheid, braken, obstipatie en slaperigheid. Misselijkheid en braken kunnen voorkomen, maar verdwijnen meestal na één à twee weken. Bij chronische behandeling met Morfinesulfaat TioFarma tabletten is het voorkomen van misselijkheid en braken ongebruikelijk maar als het zich voordoet kunnen de verschijnselen zo nodig direct behandeld worden met een antemeticum. Obstipatie kan worden bestreden met laxantia.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$, $<1/10$

Soms $\geq 1/1.000$, $<1/100$

Zelden $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$

Zeer zelden $<1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Orgaanklasse Vaak ($\geq 1\%$) Soms ($<1\%$)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Allergische reacties, anafylactische reacties, niet-allergische anafylaxie

Niet bekend: Anafylactoïde reacties

Psychische stoornissen

Vaak: Verwardheid, slapeloosheid, gedachtestoornis

Soms: Agitatie, afhankelijkheid, dysforie, angst, somberheid, euforie, Hallucinaties, stemmingsveranderingen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, myoclonus, somnolentie

Soms: Convulsies, hypertonie, paresthesie, syncope, vertigo

Niet bekend: allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4) , hyperhidrose, slaapapneusyndroom

Oogaandoeningen

Soms: Miöse, Zichtstoornissen

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie, palpaties, tachycardie

Bloedvataandoeningen

Soms: Blozen, hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Bronchospasme, verminderde hoestreflex

Soms: Pulmonair oedeem, respiratoire depressie

Niet bekend: Centraleslaapapneusyndroom

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn, anorexia, obstipatie, droge mond, dyspepsie, misselijkheid, braken

Soms: Gastro-intestinale stoornissen, ileus, smaakstoornissen

Niet bekend: Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Pancreatitis verergering

Soms: Galpijnen, verhoogde hepatische enzym activiteit

Niet bekend: Spasme van de Oddi-sfincter

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Hyperhidrose, uitslag

Soms: Urticaria

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Spasmen van de ureter, urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Amenorrhoea, verminderd libido, erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Soms: Gewenning, onthoudingssyndroom, malaise, perifeer oedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Morfinesulfaat TioFarma kan zelfs bij therapeutische doses tot drugsafhankelijkheid leiden. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelaafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet of als opioïdantagonisten worden toegediend, of kan soms optreden tussen doses. Voor behandeling, zie rubriek 4.4.

Fysiologische ontwenningssymptomen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelaafhankelijkheid treedt vaak "craving" op.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Pupilvernauwing, skeletspier verslapping, vertraagde werking van het hart, ademhalingsdepressie, hypotensie en aspiratiepneumonie. In ernstige gevallen kunnen circulatoire collaps en diepe coma optreden. Rhabdomyolyse verlopend naar nierfalen werd bij opioïd overdosering waargenomen.

De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.

In verband met de zeer grote inter-individuele variatie in gevoeligheid voor opiaten en door de ontwikkeling van tolerantie is geen absolute toxische of letale dosis vast te stellen.

Behandeling van overdosering

Intubatie en beademing, en intraveneuze toediening van een opiaatantagonist (bijvoorbeeld 0,4 mg naloxon) is geïndiceerd bij bewusteloze patiënten met apneu. In gevallen van aanhoudende ademhalingsdepressie dient de enkelvoudige dosis van de antagonist om de drie minuten te worden herhaald tot de ademfrequentie weer normaal is en de patiënt op pijnprickers reageert.

Strengere controle (minstens 24 uur) is vereist aangezien de werking van de opiaatantagonist korter is dan die van morfine en tabletten in het maag-darmkanaal gedurende uren morfinesulfaat afgeven. Daarom moet rekening worden gehouden met het opnieuw optreden van ademhalingsdepressie. Naloxon dient

met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen die fysiek afhankelijk zijn van morfine, vanwege de kans op een acuut abstinentiesyndroom.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden, ATC-code: N02AA01

Werkingsmechanisme

Morfine stimuleert de opioïde receptoren in het centraal zenuwstelsel, vooral de μ -receptoren en de κ -receptoren. Stimulatie van de μ -receptoren is verantwoordelijk voor het optreden van analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en lichamelijk afhankelijkheid. Stimulatie van de κ -receptoren geeft analgesie, sedatie en miosis. Morfine werkt ook direct op de zenuwplexus van de darmwand en veroorzaakt daardoor obstipatie.

Farmacodynamische effecten

Centraal zenuwstelsel

De voornaamste therapeutische waarden van morfine zijn analgesie en sedatie (bijvoorbeeld slaperigheid en anxiolyse). Morfine veroorzaakt ademhalingsdepressie door het directe effect in de respiratoire centra van de hersenstam.

Morfine onderdrukt de hoestreflex door een directe werking op het hoestcentrum in de medulla. Antitussieve effecten kunnen optreden bij een dosering die lager is dan de dosering nodig voor pijnstilling. Morfine veroorzaakt miosis, zelfs in complete duisternis. Extreem vernauwde pupillen (speldenknop pupillen) zijn een teken van narcotische overdosering maar zijn niet kenmerkend (d.w.z. Pontine lesies met hemorrhagische of ischemische oorsprong kunnen dezelfde kenmerken geven). In het geval van hypoxie veroorzaakt door morfine overdosering kan men opvallend verwijde pupillen in plaats van vernauwde pupillen waarnemen.

Maagdarmstelsel en ander glad spierweefsel

Morfine kan in het antrum van de maag en duodenum een verminderde motiliteit veroorzaken die gepaard gaat met een toegenomen gladde spiertonus. Hierdoor wordt de digestie van voedsel in de dunne darm vertraagd en de propulsieve contracties verminderd. De propulsieve peristaltische golven in het colon verminderen terwijl de tonus toeneemt tot het moment van spasme, met obstipatie als gevolg.

In het algemeen verhoogt morfine de gladde spiertonus, en in het bijzonder van de sfincters van het maag-darmstelsel en galwegen. Morfine kan een spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, en daarmee verhoging van de intrabiliaire druk.

Cardiovasculair systeem

Morfine kan zorgen dat histamine wordt vrijgemaakt wat gepaard gaat met perifere vasodilatatie. Als gevolg van de vrijgekomen histamine en/of perifere vasodilatatie kan pruritus, blozen, rode ogen, transpireren, en/of orthostatische hypotensie ontstaan.

Neuro-endocrien systeem

Opioiden kunnen de hypothalamische-hypofysaire-adrenocarticale (HHA) of gonadale (HHG) assen beïnvloeden. Veranderingen die dan waargenomen kunnen worden zijn de toename van serum prolactine, en afname van plasma-cortisol, -oestrogeen en -testosteron dat gepaard gaat met ongepast lage of normale ACTH, LH of FSH niveaus. Als gevolg hiervan kunnen klinische symptomen zich voordoen.

Andere farmacologische effecten

In vitro en dierstudies laten verschillende effecten van natuurlijke opioiden zoals morfine zien op onderdelen van het immuunsysteem; het is niet duidelijk of deze ook klinisch significant zijn.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Morfinesulfaat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd vanuit de darm.

Distributie

Distributie vindt plaats door het hele lichaam, echter voornamelijk in de nieren, lever, long en milt. Lagere concentraties worden aangetroffen in de hersenen en in de spieren. Morfine passeert de placenta en komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht.

Biotransformatie

Morfine ondergaat een significant first-pass metabolisme in de lever resulterend in een systemische beschikbaarheid van variërend van 19 tot 45%. Naast de lever vindt het metabolisme ook plaats in de nieren en het darmslijmvlies. Het metabolisme bestaat uit conjugatie tot morfine-3- en 6-glucuronides. Geringe hoeveelheden worden ook gemetaboliseerd door N-demethylering en O-methylering.

Eliminatie

Ongeveer 10% van een dosis wordt door de darm uitgescheiden met de feces. Het restant wordt met de urine uitgescheiden in de vorm van conjugaten. Ongeveer 90% van een enkelvoudige dosering is uitgescheiden binnen 24 uur. De halfwaardetijd van morfine in het bloed bedraagt ongeveer 2.5-3.0 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn preklinische bevindingen die erop wijzen dat morfine chromosoomschade kan bevorderen en dat deze werking kan optreden in gameten. Het kan niet worden uitgesloten dat deze bevindingen ook relevant zijn voor de mens. Er zijn geen proefdierstudies op lange termijn uitgevoerd met betrekking tot het oncogene vermogen van morfine.

Tijdens dierproeven is potentiële schade aan het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (CZS-misvormingen, groeiachterstand, atrofie van de testikels, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedragspatronen, afhankelijkheid). Bovendien had morfine bij ratten een effect op de vruchtbaarheid van de mannelijke nakomelingen.

Uit dierproeven is gebleken dat morfine schade kan brengen aan geslachtsorganen of aan geslachtscellen en door verstoring van de hormoonhuishouding de vruchtbaarheid van zowel de man als de vrouw kan aantasten.

Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.



6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), Povidon K30, lactose monohydraat, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na openen van de tablettencontainer nog 1 maand houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Morfinesulfaat 10 mg en 20 mg, en 100 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

Blisterverpakking en Eenheids Aflevering Verpakking (EAV):

Vijf (5) of een veelvoud van 5 tabletten in transparante PVC/Alu blisterverpakking, met een maximum van 50 tabletten in een kartonnen doos.

Tablettencontainers:

Dertig (30) tabletten in een witte polypropyleen tablettencontainer.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tiofarma BV
Benjamin Franklinstraat 5-10
3261 LW Oud-Beijerland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Morfinesulfaat TioFarma 10 mg, tablet is in het register ingeschreven onder RVG 108334

Morfinesulfaat TioFarma 20 mg, tablet is in het register ingeschreven onder RVG 108335

Morfinesulfaat TioFarma 100 mg, tablet is in het register ingeschreven onder RVG 108336



Morfinesulfaat TioFarma 10 mg, tablet
Morfinesulfaat TioFarma 20 mg, tablet
Morfinesulfaat TioFarma 100 mg, tablet

CTD - Module 1.3.1
Summary of Product
Characteristics

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 2 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 4 oktober 2023.