



## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

*MS Contin* 5 mg, tabletten met verlengde afgifte  
*MS Contin* 10 mg, tabletten met verlengde afgifte  
*MS Contin* 15 mg, tabletten met verlengde afgifte  
*MS Contin* 30 mg, tabletten met verlengde afgifte  
*MS Contin* 60 mg, tabletten met verlengde afgifte  
*MS Contin* 100 mg, tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*MS Contin* tabletten met verlengde afgifte, 5, 10, 15, 30, 60 of 100 mg bevatten per tablet resp. 5, 10, 15, 30, 60 of 100 mg morfinesulfaatpentahydraat.

*MS Contin* 5 mg tabletten zijn wit van kleur.  
*MS Contin* 10 mg tabletten zijn goudbruin van kleur.  
*MS Contin* 15 mg tabletten zijn groen van kleur.  
*MS Contin* 30 mg tabletten zijn donkerpaars van kleur.  
*MS Contin* 60 mg tabletten zijn oranje van kleur.  
*MS Contin* 100 mg tabletten zijn grijs van kleur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*MS Contin* tabletten worden gebruikt voor de bestrijding van chronische, ernstige pijn, die behandeling met opioïden noodzakelijk maakt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*MS Contin* tabletten worden gewoonlijk tweemaal daags ingenomen met een interval van twaalf uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van de pijn en de tot dan toe gebruikte analgetica.

Een normale startdosis is tweemaal daags 30 mg *MS Contin* bij een lichaamsgewicht hoger dan 50 kg en tweemaal daags 20 mg *MS Contin* bij een lichaamsgewicht lager dan 50 kg en bij bejaarden.

Als de pijn heviger wordt kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn waarvoor *MS Contin* tabletten à 5, 10, 15, 30, 60 en 100 mg kunnen worden gebruikt of combinaties van deze tabletten.

Het wordt aanbevolen de dosering te bepalen op geleide van de pijn. Een toename van 30 tot 50 % van de dagelijkse dosis wordt aanbevolen. De juiste dosis voor iedere afzonderlijke patiënt is die dosis die in

staat is de pijn onder controle te brengen, zonder of met verdraagbare bijwerkingen voor een volledige periode van 12 uur.

Er bestaat geen maximum dosering wanneer wordt gedoseerd op geleide van de pijn. Bij overschakelen van een gewone orale morfine medicatie naar **MS Contin** medicatie is dezelfde 24-uurs dosering nodig, nu echter verdeeld over twee giften met een 12-uurs interval.

#### Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met **MS Contin** 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 **MS Contin** hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen 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).

#### Behandelingsduur

**MS Contin** mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

#### *Overschakelen van parenterale morfine naar MS Contin*

Bij overschakelen van parenterale morfine naar **MS Contin** tabletten moet de dosering voldoende verhoogd worden om de reductie van het analgetisch effect door orale therapie te compenseren. De dosering per vierentwintig uur moet dan twee- tot driemaal worden verhoogd, echter individuele aanpassing is noodzakelijk.

#### *Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis*

Bij een ernstig gestoorde nierfunctie kan een lagere dosis noodzakelijk zijn.

#### *Ouderen*

Bij patiënten op hoge leeftijd kan het noodzakelijk zijn de doses te verlagen, zoals bij alle opioïden.

Voor aanpassing van de dosering bij andere risicopatiënten zie rubriek 4.4.

#### *Pediatrische patiënten*

Voor de bestrijding van niet acute ernstige pijn bij kinderen met kanker wordt een startdosering geadviseerd van elke 12 uur 0,2-0,4 mg/kg. De dosering kan daarna op dezelfde manier als bij volwassenen worden aangepast op geleide van de pijn.

#### *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.

#### Wijze van toediening

**MS Contin** tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken of vermalen. Er mag niet op worden gekauwd (zie ook rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

**MS Contin** is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ademhalingsdepressie
- obstructieve luchtweginfecties

- cyanose
- bij ileus verschijnselen
- gelijktijdige toediening van mono-amino-oxidaseremmers of toediening binnen 2 weken nadat met toediening van MAO-remmers werd gestopt
- schedelletsel
- verhoogde intracranieële druk
- alcoholisme
- coma
- acute leverziekte
- convulsieve aandoeningen
- zwangerschap
- operaties aan de gal en galwegen

*MS Contin* niet gebruiken 24 uur voor of na operaties.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van morfine bij verzwakte oudere patiënten of patiënten met:

- ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen
- ernstige bronchiale astma
- overmatig bronchussecret
- verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyphoscoliose en ernstige obesitas
- ademhalingsdepressie (zie onder en rubriek 4.5)
- ernstige cor pulmonale
- slaapapneu
- die gelijktijdig sedativa gebruiken (zie onder en rubriek 4.5)
- tolerantie, fysieke afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (zie onder en rubriek 4.8)
- opiaatgebruiksstoornis
- psychische afhankelijkheid (verslaving), misbruikprofiel en voorgeschiedenis van drugs en/of alcohol misbruik (zie onder)
- intracranieële laesies
- verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak
- hypotensie met hypovolemie
- pancreatitis
- obstipatie
- hypothyreoïdie
- toxische psychose
- prostaathypertrofie
- nierinsufficiëntie
- gestoorde leverfunctie
- shockverschijnselen
- galwegaandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen
- onbehandeld myxoedeem

##### Ademhalingsdepressie

Zoals bij alle narcotica is ademhalingsdepressie een groot risico bij overmatig gebruik.

##### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

#### Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van **MS Contin** met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten voor wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten **MS Contin** gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Pijn van niet-maligne origine

Bij pijn van niet-maligne origine, dienen opioïden deel uit te maken van een uitgebreid behandelingsprogramma waarin naast medicatie ook andere therapieën zijn opgenomen. Bij patiënten met niet-maligne pijn is het belangrijk om na te gaan of er verslaving en/of misbruik in de voorgeschiedenis voorkomen. Indien de behandeling met een opioïd geschikt wordt geacht, is het belangrijk om niet te proberen de dosering zo laag mogelijk te houden, maar om de dosering te vinden die een adequate pijnstilling geeft met zo min mogelijk bijwerkingen. Er dient regelmatig te worden nagegaan of de dosering moet worden aangepast. Het is belangrijk om de behandeldoelen vooraf vast te stellen aan de hand van pijn behandelingsrichtlijnen.

#### Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals **MS Contin**. Het is bekend dat iatrogene verslaving optreedt na therapeutisch gebruik van opioïden.

Herhaald gebruik van **MS Contin** kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (*opioid use disorder*, OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van **MS Contin** kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met **MS Contin** 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.

#### Ontwenningssyndroom

Ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling.

Ontwenningsverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, pijn, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, rusteloze benensyndroom, abdominale koliek, misselijkheid, diarree, tachycardie, zweten, agitatie, angst, intens gevoel van ontevredenheid, prikkelbaarheid, convulsies en slapeloosheid. Wanneer een behandeling met morfine gestopt wordt, dient deze langzaam te worden afgebouwd om het optreden van ontwenningverschijnselen te voorkomen.

#### Parenteraal misbruik

Parenteraal misbruik van toedieningsvormen niet goedgekeurd voor parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

#### Risico bij breken kauwen of vermalen van **MS Contin** tabletten

**MS Contin** tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gebroken of vermalen te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vermalen tabletten kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9).

#### Operaties

Zoals voor alle morfinepreparaten geldt, dient het gebruik van **MS Contin** tabletten vierentwintig uur voor het verrichten van operaties die de pijnoorzaak wegnemen, zoals chordotomie, te worden gestaakt. Als in deze gevallen verdere **MS Contin** behandeling nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe postoperatieve behoefte.

#### Convulsies

Morfine kan de convulsiedrempel verlagen.

#### Invloed op hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as

Opioïden, zoals morfinesulfaat, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een toename van prolactinespiegel en een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

#### Bijnierinsufficiëntie

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

#### Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelanemie (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.

### Hyperalgesie

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van morfinesulfaat kan vooral optreden bij hoge doseringen. Het kan nodig zijn de dosis morfinesulfaat te verlagen of over te schakelen op een ander opioïd.

### Buikletsel

Opioïde analgetica kunnen symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is vastgesteld.

### Gelijktijdig gebruik met alcohol

Gelijktijdig gebruik van *MS Contin* en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van *MS Contin* doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

### 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).

### Rifampicine

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.

### *MS Contin* bevat lactose en zonnegeel (E110)

*MS Contin* 5, 10, 15, 30 en 60 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. *MS Contin* 30 mg en 60 mg tabletten bevatten tevens zonnegeel (E110). Deze kleurstof kan allergische reacties veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder sedativa of hypnotica, algemene anesthetica (waaronder barbituraten), antipsychotica (waaronder butyrofenonen en fenothiazinen), andere kalmerende middelen (tranquilizers), antihistaminica, tricyclische antidepressiva, spierverslappende middelen, antihypertensiva, anti-epileptica (waaronder gabapentine of pregabaline), centraal werkende antiemetica (waaronder metoclopramide) en alcohol, omdat het centraal dempende effect kan worden vergroot. Als deze geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met de gebruikelijke doses morfine kan er interactie optreden, met ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie of coma tot gevolg.

Er treedt een interactie op met beta-adrenerge receptorblokkerende stoffen. Hierbij kan versterkte remming van het centrale zenuwstelsel optreden alsmede een toename van de werking en de bijwerkingen van beta-adrenerge receptorblokkerende stoffen.

Bij gelijktijdige toediening van MAO-remmende stoffen kan er eveneens een sterkere remming van het centrale zenuwstelsel optreden, waarschijnlijk door verminderde afbraak van de opiaten. MAO-remmers mogen, tot 2 weken na het staken van de behandeling, niet gelijktijdig gebruikt worden met morfine (zie ook rubriek 4.3).

Morfine kan het effect van anticoagulantia, zoals cumarinederivaten versterken.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van *MS Contin* versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine (zie rubriek 4.4).

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmertherapie 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.

#### Sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

## **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 mogen *MS Contin* tabletten alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap in gevallen waarin de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de risico's voor het kind.

Wanneer morfine gedurende de zwangerschap tot aan de partus wordt gebruikt kunnen er onthoudingsverschijnselen bij pasgeborenen optreden. 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 de zwangerschap *MS Contin* tabletten toegediend heeft gekregen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van ademhalingsdepressie of neonataal abstinentiesyndroom en (indien nodig) worden behandeld met een specifieke opioïde-antagonist en ondersteunende zorg.

### 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 *MS Contin* 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. Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3. “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

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

Het gebruik van morfine kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Derhalve dient ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn obstipatie, misselijkheid en braken. Obstipatie kan worden bestreden met laxantia. Misselijkheid en braken kunnen voorkomen, maar verdwijnen meestal na één à twee weken. Mocht misselijkheid optreden dan kan **MS Contin** in combinatie worden gegeven met antiemetica.

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

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)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	allergische reactie
	<i>Niet bekend:</i>	anafylactische of anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak:</i>	anorexie
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i>	verwardheid, insomnia
	<i>Soms:</i>	agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, nachtmerries
	<i>Niet bekend:</i>	abnormale gedachten, afhankelijkheid, dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i>	sufheid
	<i>Vaak:</i>	duizeligheid, hoofdpijn, onvrijwillige spiertrekkingen
	<i>Soms:</i>	convulsies, hypertonie, paresthesie
	<i>Niet bekend:</i>	allodynie, hyperalgesie*, bewegingsstoornissen, hyperhidrose,
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	visusstoornissen
	<i>Niet bekend:</i>	miosis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms:</i>	vertigo
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	blozen, hypotensie, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	pulmonaal oedeem, dyspneu, ademhalingsdepressie, bronchospasmen
	<i>Niet bekend:</i>	verminderde hoest, centraleslaapapneusyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i>	misselijkheid, obstipatie
	<i>Vaak:</i>	abdominale pijn, droge mond, braken
	<i>Soms:</i>	ileus, veranderde smaakgevoelens, dyspepsie
	<i>Niet bekend:</i>	pancreatitis
Lever- en galwegaandoeningen	<i>Soms:</i>	verhoogde leverenzymen
	<i>Niet bekend:</i>	pijn of spasmen van de galwegen, spasme van de Oddi-sfincter



Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i>	huiduitslag, jeuk
	<i>Soms:</i>	urticaria
	<i>Niet bekend:</i>	acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Niet bekend:</i>	amenorrhoe, verminderd libido, erectiele dysfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i>	asthenie, vermoeidheid, malaise
	<i>Soms:</i>	rillingen, koorts, perifeer oedeem
	<i>Niet bekend:</i>	gewenning, (neonataal) abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom) <sup>‡</sup>

\* zie rubriek 4.4

<sup>‡</sup> zie ‘Geneesmiddelf afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)’ hieronder

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Geneesmiddelf afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)*

Herhaald gebruik van **MS Contin** 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). 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 ontwenningssverschijnselen 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 geneesmiddelf afhankelijkheid treedt vaak “craving” op.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn pin-point pupillen, ademhalingsdepressie, bradycardie, spierzwakte en hypotensie. In ernstigere gevallen kunnen circulatiestoornissen optreden en kan sufheid verergeren tot stupor, coma of aspiratiepneumonie met mogelijke fatale afloop als gevolg van ademhalingsfalen.

Toxische leukoencefalopathie is waargenomen bij een overdosis morfine.

Bij overdosering wordt 0,4 mg naloxon intraveneus toegediend. Herhalingsdoses kunnen nodig zijn met tussenpozen van 45-90 minuten. Ondersteun indien nodig de ademhaling en controleer de vocht- en elektrolytenbalans. De arts moet er zich van bewust zijn dat tabletten in het maagdarmkanaal gedurende uren morfinesulfaat afgeven.

**Opmerking:** Naloxon is een specifieke morfine antagonist. Nalorfine is tevens een partiële agonist en kan ook ademhalingsdepressie veroorzaken. Het gebruik hiervan wordt daarom niet aanbevolen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opium alkaloiden  
ATC-code: N02A A01

*MS Contin* tabletten bevatten morfinesulfaat, hetgeen geldt als het prototype van de centraal aangrijpende analgetica. Door de verlengde afgifte blijft het analgetisch effect gedurende ongeveer twaalf uur behouden.

Morfine stimuleert de opioïdreceptoren in het centrale zenuwstelsel, vooral de  $\mu$ -receptoren en de kappa-receptoren.

Stimulatie van de  $\mu$ -receptoren is verantwoordelijk voor het optreden van analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en lichamelijke afhankelijkheid.

Stimulatie van de kappa-receptoren geeft analgesie, sedatie en miosis. Morfine werkt ook direct op de zenuwplexus van de darmwand en veroorzaakt daardoor obstipatie.

Van de belangrijkste metabolieten wordt verondersteld dat morfine-3-glucuronide geen analgetische activiteit heeft en dat morfine-6-glucuronide wel enige analgetische activiteit bezit, hoewel dit klinisch nog niet bewezen is.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Morfinesulfaat wordt vertraagd in het maag-darmstelsel afgegeven.  
Na absorptie treedt een significant first-pass metabolisme op in de lever.

De biologische beschikbaarheid van morfine uit *MS Contin* tabletten komt overeen met die uit een oraal toegediende oplossing en bedraagt ten opzichte van een parenterale toediening 15-49%.  
Ongeveer 35% wordt gebonden aan eiwitten.  
Conjugatie tot morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide vindt plaats in de lever, de nieren en het intestinum.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:* Hydroxyethylcellulose  
Cetostearyl alcohol  
Magnesiumstearaat (E 470 b)  
Talk (E 553 b)  
Lactose (alleen aanwezig in 5, 10, 15, 30 en 60 mg sterktes)

*Filmcoating:*

5 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171) en polyethyleen glycol 400.  
10 mg tabletten: polyvinylalcohol, titaandioxide (E 171), macrogol 3350, talk (E 553 b), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172) en zwart ijzeroxide (E 172).  
15 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, chinolinegeel (E 104), briljantblauw FCF (E133), indigotine (E 132) en geel ijzeroxide (E 172)  
30 mg tabletten: hypromellose (E 464), erythrosine (E 127), polyethyleen glycol 400, titaandioxide (E 171), indigotine (E 132) en zonnegeel FCF (E 110)  
60 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, zonnegeel FCF (E 110), chinolinegeel (E 104) en erythrosine (E 127)  
100 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, zwart ijzeroxide (E 172), geel ijzeroxide (E 172) en indigotine (E132)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

### 6.3 Houdbaarheid

*MS Contin* 5 en 15 mg tabletten zijn 36 maanden houdbaar.

*MS Contin* 10, 30, 60 en 100 mg tabletten zijn 60 maanden houdbaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

*MS Contin* tabletten zijn verpakt in Alu/PVC/PVDC doordrukstrips à 30 tabletten of Alu/PVC/PVDC EAV-doordrukstrips á 5 tabletten (10 doordrukstrips per verpakking).

De doordrukstrips zijn verpakt in een kartonnen omdoos.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Leusderend 16  
3832 RC Leusden

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

*MS Contin* 5 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 16673

*MS Contin* 10 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11205

*MS Contin* 15 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 16674

*MS Contin* 30 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11206

*MS Contin* 60 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11207

*MS Contin* 100 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11208

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

*MS Contin* 5, 15 mg: 11 februari 2014

*MS Contin* 10, 30, 60, 100 mg: 13 februari 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.9: 01 november 2024