

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfinesulfaat Sandoz 10 mg, tabletten
Morfinesulfaat Sandoz 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Morfinesulfaat Sandoz 10 mg bevat 53 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet Morfinesulfaat Sandoz 20 mg bevat 106 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Morfinesulfaat Sandoz 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 Sandoz 20 mg: wit tot gebroken wit, ronde tabletten met een doorsnede van 8 mm, met een aan één kant de inscriptie "M20".

Voor Morfinesulfaat Sandoz 10 mg tabletten geldt:

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Morfinesulfaat Sandoz 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 Sandoz 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.

Verminderde nier- of leverfunctie

Morfine dient met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en het vermoeden van vertraagde gastro-intestinale lediging.

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.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Morfinesulfaat Sandoz 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 Sandoz 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

Morfinesulfaat Sandoz mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

Wijze van toediening

Oraal. De tabletten dienen met voldoende water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde 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
- Galkoliek 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 narcotica is ademhalingsdepressie een groot risico bij overmatig gebruik. Verlaging van de dosering is te adviseren bij geriatrische patiënten, hypothyreoïdie, nierinsufficiëntie en gestoorde leverfunctie en bij prostaathypertrofie.

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde intracraniale druk, hypotensie met hypovolemie, shockverschijnselen of patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, ernstige bronchiale astma, bij overmatig bronchussecreet of bij patiënten met verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyphoscoliose en ernstige obesitas.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, ernstige cor pulmonale, onbehandeld myxoedeem of toxische psychose, galwegaandoeningen en pancreatitis en bij patiënten die eerder stoffen misbruikt hebben. Opioïde analgetica kunnen symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is vastgesteld.

Morfine kan de convulsiedrempel verlagen.

Zoals voor alle morfinepreparaten geldt, dient het gebruik van Morfinesulfaat Sandoz tabletten 24 uur voor het verrichten van operaties die de pijn oorzaak wegnemen, zoals chordotomie, te worden gestaakt. Als in deze gevallen verdere Morfinesulfaat Sandoz behandeling nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe post-operatieve behoefte.

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

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 verslavings- en of misbruik in de voorgeschiedenis voorkomen. Indien de behandeling met een opioïde 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.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSAS van opioiden 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 opioiden (misbruik en afhankelijkheid) en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

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

Het risico neemt toe met de tijd dat het geneesmiddel wordt gebruikt en met hogere doses. Symptomen kunnen tot een minimum worden beperkt door aanpassingen van de dosis of de doseringsvorm en een geleidelijke verlaging van de dosis morfine. Zie punt 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten.

Herhaald gebruik van Morfinesulfaat Sandoz kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioiden (opioïd use disorder – OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioiden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Morfinesulfaat Sandoz 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.

Bij goed behandelde pijnpatiënten is ontwikkeling van psychologische afhankelijkheid zelden gerapporteerd. Bij patiënten die behandeld worden met opioiden zoals morfine voor chronische niet-kankerpijn, is er een verhoogd risico geconstateerd op het ontwikkelen van verslavingsgedrag ten opzichte van patiënten met kanker-gerelateerde pijn.

Voor aanvang van de behandeling met Morfinesulfaat Sandoz 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 opioiden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient de consultatie van een verslavingspecialist te worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik van Morfinesulfaat Sandoz en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van Morfinesulfaat Sandoz doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Morfinesulfaat Sandoz tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gebroken of vernalen te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vernalen tabletten kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9 'Overdosering').

Misbruik van orale toedieningen via parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

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, erectiestoornis en amenorroe.

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

Gelijktijdig gebruik van Morfinesulfaat Sandoz 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 Sandoz 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 verzorgers erop te wijzen dat ze op deze symptomen dienen te letten (zie rubriek 4.5).

Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkcelziekte (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.

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-trombocytenuitremmertherapie

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).

Morfinesulfaat Sandoz bevat lactose

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

Morfinesulfaat Sandoz bevat natrium

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

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, fenothiazinen, andere kalmerende middelen, spierverslappende middelen, antihypertensiva, gabapentine of pregabaline en alcohol. 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 4.3 Contra-indicaties).

Morfine kan het effect van anticoagulantia, zoals cumarinederivaten versterken.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Morfinesulfaat Sandoz tabletten versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

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-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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie bij mannen en vrouwen

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken gedurende de behandeling met morfine en gedurende vier maanden na beëindiging van de behandeling.

Vrouwen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en niet zwanger te worden gedurende de behandeling met morfine en gedurende zeven maanden na beëindiging van de behandeling.

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 Sandoz 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 opioïde analgetica gebruikte, dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen van neonataal abstinentiesyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde middel 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 Morfinesulfaat Sandoz tabletten.

Vruchtbaarheid

Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële risico op vruchtbaarheid te evalueren. Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine mogelijk het optreden van chromosomale schade in geslachtcellen kan bevorderen en de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3).

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

Morfinesulfaat Sandoz 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

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 Morfinesulfaat Sandoz in combinatie worden gegeven met anti-emetica.

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 ($\geq 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoeligheidsreactie

Niet bekend: anafylactische of anafylactoïde reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: anorexie

Psychische stoornissen:

Vaak: verwardheid, insomnia

Soms: agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, nachtmerries

Niet bekend: abnormale gedachten, afhankelijkheid, dysforie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: sufheid

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, onvrijwillige spiertrekkingen

Soms: convulsies, hypertonie, paresthesie

Niet bekend: allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4), bewegingsstoornissen, hyperhidrose, slaapapneu syndroom

Oogaandoeningen:

Soms: visusstoornissen,

Niet bekend: miosis

Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen:

Soms: vertigo

Bloedvataandoeningen:

Soms: blozen, hypotensie, syncope

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: pulmonaal oedeem, dyspnoe, ademhalingsdepressie, bronchospasmen

Niet bekend: verminderde hoest, centraleslaapapneusyndroom

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid, obstipatie

Vaak: abdominale pijn, droge mond, braken

Soms: ileus, veranderde smaakgevoelens, dyspepsie

Niet bekend: pancreatitis

Lever- en galwegaandoeningen:

Soms: verhoogde leverenzymen

Niet bekend: pijn of spasmen van de galwegen, spasme van de Oddi-sfincter

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten, huiduitslag, jeuk

Soms: urticaria

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Niet bekend: amenorrhoe, verminderd libido, erectiele dysfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, vermoeidheid, malaise

Soms: rillingen, koorts, perifeer oedeem

Niet bekend: gewenning, abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom) (met geneesmiddelonthoudingsverschijnselen zoals dysfore stemming of angst), neonataal abstinentiesyndroom

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Morfinesulfaat Sandoz 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).

Geneesmiddelfafhankelijkheid 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 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 geneesmiddelfafhankelijkheid 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.

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. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.

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: 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 hemorragische 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 orthostatistische hypotensie ontstaan.

Neuro-endocrien systeem

Opioïden 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 opioïden zoals morfine zien op onderdelen van het immuunsysteem; het is niet duidelijk of deze ook klinisch significant zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Morfinesulfaat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd vanuit de darm. 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.

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. 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

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

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 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.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 112480 - Morfinesulfaat Sandoz 10 mg, tabletten
RVG 112481 - Morfinesulfaat Sandoz 20 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 2012
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024