

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfine HCl Expharma 10 mg tabletten
Morfine HCl Expharma 20 mg tabletten
Morfine HCl Expharma 30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfine HCl Expharma 10 mg tabletten

Iedere tablet bevat 10 mg morfinehydrochloride trihydraat overeenkomend met 7,6 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: ieder tablet bevat 65,3 mg lactosemonohydraat.

Morfine HCl Expharma 20 mg tabletten

Iedere tablet bevat 20 mg morfinehydrochloride trihydraat overeenkomend met 15,2 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: ieder tablet bevat 130,60 mg lactosemonohydraat.

Morfine HCl Expharma 30 mg tabletten

Iedere tablet bevat 30 mg morfinehydrochloride trihydraat overeenkomend met 22,8 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: ieder tablet bevat 195,90 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Morfine HCl Expharma 10 mg tabletten

Witte of gebroken witte, ronde, afgeschuinde en niet gecoate tabletten met een doorsnede van 6,5 mm, met breukgleuf aan één zijde en inscriptie "10" aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Morfine HCl Expharma 20 mg tabletten

Witte of gebroken witte, ronde, afgeschuinde en niet gecoate tabletten met een doorsnede van 8,5 mm, met breukgleuf aan één zijde en inscriptie "20" aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Morfine HCl Expharma 30 mg tabletten

Witte of gebroken witte, ronde, afgeschuinde en niet gecoate tabletten, met een doorsnede van 10 mm, met breukgleuf aan één zijde en inscriptie "30" aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Morfine HCl Expharma tabletten zijn bestemd voor volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar oud, voor de behandeling van ernstige pijn, welke alleen afdoende kan worden behandeld met opioïde analgetica

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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 Morfine HCl Expharma 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.

Pediatische patiënten

Kinderen van 0 tot 3 jaar:

Morfine HCl Expharma 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 Morfine HCl Expharma 10 mg en 20 mg tabletten zijn geschikt voor kinderen.

Kinderen ouder dan 12 jaar:

Een gebruikelijke startdosering is 10-20 mg om de vier uur, of zoals voorgeschreven door de arts

Ouderen:

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

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

Oraal.

De tabletten dienen met voldoende water te worden ingenomen.

In het geval dat toediening van halve tabletten noodzakelijk is (bij dosering voor kinderen bijvoorbeeld), kunnen deze worden ingenomen met honing of yoghurt danwel verpulverd en opgelost in een kleine hoeveelheid (een eetlepel) appelsap of sinaasappelsap worden ingenomen.

Tabletten kunnen worden toegediend aan patiënten met slikproblemen via een voedingssonde, na verpulveren en oplossen in een klein wegwerpbekertje (bijvoorbeeld 50 ml of meer) water.

Wanneer de tabletten verpulverd zijn en opgelost in sap of water, dienen zij direct te worden ingenomen.

Het verpulveren van de tabletten in de thuissituatie dient uitsluitend te gebeuren na instructie van de apotheker of arts. De instructies voor de gebruiker in de verpakking moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Morfine HCl Expharma tablets 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 Morfine HCl Expharma tablets 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

Morfine HCl Expharma tablets mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Het grootste gevaar bij opioïd-overdosering is ademhalingsdepressie.

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

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. Morfine HCl Expharma 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 Morfine HCl Expharma tabletten, dan moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden (zie sectie 4.3).

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

Het gelijktijdig gebruik van alcohol en Morfine HCl Expharma tabletten kan leiden tot versterking van de bijwerkingen van morfine. Gelijktijdig gebruik wordt ontraden.

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

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet.

Afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. 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.

Acute ontweningsverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, zweten, angst, agitatie en slapeloosheid.

Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten en dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Bij goedbehandelde pijnpatiënten is ontwikkeling van psychologische afhankelijkheid zelden gerapporteerd.

Bij misbruik van orale doseringsvormen door parenteraal gebruik kunnen ernstige bijwerkingen worden verwacht, die mogelijk dodelijk kunnen zijn.

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Morfine HCl Expharma tablets kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van Morfine HCl Expharma tablets 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 Morfine HCl Expharma tablets 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 Morfine HCl Expharma tablets 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.

Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelziekte (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.

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.

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.

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

Gelijktijdig gebruik van Morfine HCl Expharma 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 Morfine HCl Expharma 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.

Morfine HCl Expharma tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke ziekten als galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij het gebruik van morfine is voorzichtigheid is 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.

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 morfinemetabolisme.

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 gelijktijdig of binnen twee weken na therapie met monoamine oxidase remmers worden toegediend (zie sectie 4.3).

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 Morfine HCl Expharma tabletten versterken; gelijktijdig gebruik dient te worden voorkomen.

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 Morfine HCl Expharma 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 ademhalingsdepressie of 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 Morfine HCl Expharma tabletten.

Vruchtbaarheid

Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële risico op vruchtbaarheid te evalueren. Uit dieronderzoek is chromosomale schade in geslachtscellen 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

Morfine HCl Expharma tabletten heeft 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 Morfine HCl Expharma tabletten is het voorkomen van misselijkheid en braken ongebruikelijk maar als het zich voordoet kunnen de verschijnselen zo nodig direct behandeld worden met een antiemeticum. Obstipatie kan worden bestreden met laxantia.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties Anafylactische of anafylactoïde reacties	
Psychische stoornissen	Verwardheid Slapeloosheid Gedachtestoornis	Agitatie Afhankelijkheid Dysforie, somberheid Euforie Hallucinaties Stemmingsveranderingen	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Myoclonus Somnolentie	Convulsies Hypertonie Paresthesie Syncope Vertigo	Allodynie Hyperalgesie (zie rubriek 4.4) Hyperhidrose

Orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Oogaandoeningen		Miose Zichtstoornissen	
Hartaandoeningen		Bradycardie Palpitaties Tachycardie	
Bloedvataandoeningen		Blozen Hypertensie Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Bronchospasme Verminderde hoestreflex	Pulmonair oedeem Respiratoire depressie	Centraleslaapapneusyndr oom
Maagdarmstelselaandoening en	Abdominale pijn Anorexia Obstipatie Droge mond Dyspepsie Misselijkheid Braken	Gastro-intestinale stoornissen Ileus Smaakstoornissen	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Pancreatitis verergering	Galpijnen Verhoogde hepatische enzym activiteit	Spasme van de Oddi- sfincter
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose Uitslag	Urticaria	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen		Spasmen van de ureter Urineretentie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorrhoea Verminderd libido Erectiestoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Gewenning Abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom) Malaise Perifeer oedeem	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geneesmiddelf afhankelijkheid 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, rustloze 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.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Morfine HCl Expharma tablets 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).

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Pupilvernauwing, skeletspier, verslapping, vertraagde werking van het hart, ademhalingsdepressie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen circulatoire collaps, diepe coma of aspiratiepneumoniae 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 pijnprikkels reageert. Strenge 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 morfine 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-adrenocorticale (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

Absorptie

Morfine 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

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

Lactosemonohydraat, maiszetmeel, gelatine, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

HDPE container met polypropyleen deksel: 4 jaar. Na eerste openen van de container: 30 dagen houdbaar.

PVC/Alu blisterverpakking: 4 jaar

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

Morfine HCl Expharma 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletten:

10, 20, 30, 60 of 90 tabletten in heldere, kleurloze PVC/Alu blisterverpakking in kartonnen doos met bijsluiter.

25, 30 of 100 tabletten in een witte, ondoorzichtige HDPE container met polypropyleen deksel en veiligheidsring, in kartonnen doos met bijsluiter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ExtractumPharma zrt.

H-1044 Budapest,

Megyeri út 64.

Hongarije

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

Morfine HCl Expharma 10 mg tablet – RVG 119546
Morfine HCl Expharma 20 mg tablet – RVG 119547
Morfine HCl Expharma 30 mg tablet – RVG 119548

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 13 september 2023