

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfine Kalceks 10 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfinehydrochloride trihydraat 10 mg/ml, overeenkomend met morfine 7,6 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze of gelige vloeistof, pH 3-5.  
Osmolariteit 0,035-0,055 Osmol/l.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige pijnandoeningen die alleen voldoende kunnen worden behandeld met opioïde analgetica.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Toediening en dosering dienen te worden aangepast aan de aard en ernst van de pijn en de algemene conditie van de patiënt. Individuele criteria voor de dosis zijn afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt, de ernst van de pijn en de medische en analgetische voorgeschiedenis.

Volwassenen: 1-1,5 ml oplossing voor injectie (10-15 mg morfinehydrochloride trihydraat) subcutaan of intramusculair, 1-3 maal daags. In urgente gevallen kan morfine langzaam intraveneus worden toegediend.

##### *Ouderen*

Voorzichtigheid dient te worden betracht en de dosis dient aanvankelijk verlaagd te worden bij de behandeling met morfine.

##### *Lever- en/of nierinsufficiëntie*

Voorzichtigheid dient te worden betracht en de dosis dient aanvankelijk verlaagd te worden bij de behandeling met morfine.

De dosis dient mogelijk verlaagd te worden bij patiënten met bronchiale astma, obstructie van de bovenste luchtwegen, schedelletsel, peritonele dialyse, hypotensie als gevolg van hypovolemie, hypothyreoïdie, inflammatoire darmziekten, pancreatitis, galweg- of ureterspasmen.

##### *Monitoring van de behandeling*

Misselijkheid, braken en obstipatie kunnen soms worden tegengegaan met 0,25-0,5 mg atropine subcutaan. Ademhalingsdepressie kan behandeld worden met naloxon.

## Wijze van toediening

Voor intraveneus, intramusculair of subcutaan gebruik.

### *Doelen en stopzetting van de behandeling*

Voor aanvang van de behandeling met Morfine Kalceks 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 Kalceks 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 Kalceks 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,
- stagnatie van secretie in de luchtwegen,
- ademhalingsdepressie,
- acute leverziekte,
- angststoornissen onder invloed van alcohol of hypnotica.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met prostaathypertrofie, myasthenia gravis. Morfine dient niet gebruikt te worden bij idiopathische pijn of bij pijn met psychopathologische kenmerken (gerelateerd aan gebrek van pijnverlichting).

Morfine dient niet alleen te worden toegediend tijdens gal- of nierkoliekkrampen, omdat het de kramp kan verergeren. In die gevallen dient morfine te worden gegeven in combinatie met een spasmolyticum.

Na encefalitis kunnen de effecten van morfine versterkt zijn.

Behandeling met MAO-remmers, zie rubriek 4.5.

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.

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.

### *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*

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

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

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

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

#### *Lever- en galaandoeningen*

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

#### *Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)*

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

Herhaald gebruik van Morfine Kalceks kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (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 Morfine Kalceks 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 Kalceks 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.

#### *Abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)*

Het risico op abstinentiesyndroom 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.

#### *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.

#### *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.

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

Gelijktijdig gebruik van Morfine Kalceks 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

Kalceks 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).

#### *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).

#### *Hulpstoffen*

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

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

### Combinaties die vermeden dienen te worden

#### *Barbituraten*

Barbituraten versterken het respiratoir-depressieve effect van opiaten en opioïden. Deze combinatie dient daarom te worden vermeden.

#### *Kleine hoeveelheden alcohol*

Kleine hoeveelheden alcohol kunnen het zwakke respiratoir-depressieve effect van morfine sterk verhogen. Deze combinatie dient daarom te worden vermeden.

#### *MAO-remmers*

MAO-remmers kunnen de effecten van morfine versterken (respiratoire depressie en hypotensie). Het serotoninesyndroom is gemeld tijdens gelijktijdige behandeling met pethidine en MAO-remmers, en het optreden van dezelfde reactie kan niet worden uitgesloten tijdens gelijktijdige behandeling met morfine en MAO-remmers.

### Combinaties waarbij dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn

#### *Gabapentine en pregabaline*

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig gabapentine of pregabaline. Er moet aandacht worden gegeven aan het risico van CZS-symptomen bij de keuze van de behandeling. Als gabapentine en morfine gelijktijdig worden gegeven, dient overwogen te worden de gabapentinedosis te verlagen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord ter controle op tekenen van depressie van het centraal zenuwstelsel, zoals slaperigheid, en de dosis gabapentine of morfine moet dienovereenkomstig worden verlaagd.

#### *Rifampicine*

Rifampicine verlaagt de plasmaconcentratie van *orale* morfine zo sterk dat er hogere doses dan normaal noodzakelijk zijn voor een analgetisch effect.

#### *Amitriptyline, clomipramine en nortriptyline*

Amitriptyline, clomipramine en nortriptyline versterken het analgetische effect van morfine, waarschijnlijk als gevolg van toegenomen biologische beschikbaarheid. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn.

#### *Gecombineerde morfineagonisten/-antagonisten*

Gecombineerde morfineagonisten/-antagonisten (*buprenorfine, nalbufine, pentazocine*) verlagen het analgetische effect door competitieve remming van receptoren, wat het risico van onttrekkingsverschijnselen verhoogt.

## Combinaties met onduidelijke klinische relevantie

### *Baclofen*

De combinatie van morfine en intrathecale toediening van Lioresal veroorzaakte verlaagde bloeddruk in één patiënt. Het risico dat deze combinatie apneu of andere CZS-symptomen veroorzaakt, kan niet worden uitgesloten.

### *Hydroxyzine*

Gelijktijdige toediening van hydroxyzine en morfine kunnen via additief effect verhoogde CZS-depressie en sufheid veroorzaken. Overschakelen naar een niet-sederend antihistamine dient te worden overwogen.

### *Methylfenidaat*

Methylfenidaat kan het analgetische effect van morfine verhogen. Tijdens gelijktijdige toediening dient een verlaging van de morfinedosis te worden overwogen.

### *Nimodipine*

Nimodipine kan het analgetische effect van morfine verhogen. Tijdens gelijktijdige toediening dient een verlaging van de morfinedosis te worden overwogen.

### *Ritonavir*

De morfinespiegels kunnen dalen door inductie van glucuronidering door de gelijktijdig toegediende ritonavirdosis als antiretroviraal geneesmiddel of farmacokinetische booster van andere proteaseremmers.

### *Orale P2Y12-remmer*

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.

## 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**

### Mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vanwege de mutagene eigenschappen van morfine, dient het middel niet te worden toegediend aan mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij effectieve anticonceptie verzekerd is (zie rubriek 5.3).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van morfine bij zwangere vrouwen. Morfine passeert de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Om deze reden dient morfine uitsluitend te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het risico voor het kind.

Langdurig gebruik van morfine tijdens de zwangerschap kan leiden tot een neonatale opioïde ontwenningstoestand. Morfine kan de duur van de bevalling verlengen of bekorten. Morfine kan

respiratoire depressie veroorzaken bij de neonat, als het tijdens de bevalling wordt toegediend. 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. Met name gedurende de 2 tot 3 uur voor de verwachte partus dient Morfine Kalceks uitsluitend te worden toegediend op strikte indicatie en na analyse van het voordeel voor de moeder versus het risico voor de baby.

#### Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk, waar het hogere concentraties bereikt dan in het maternale plasma. Omdat klinisch relevante concentraties van morfine kunnen worden bereikt bij zuigelingen, wordt borstvoeding niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van morfine op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. 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 Kalceks heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Ongeveer 20% van de patiënten heeft last van misselijkheid en braken. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

De bijwerkingen worden hieronder gepresenteerd in overeenstemming met de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie. De frequenties zijn beoordeeld volgens de volgende conventie: 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).

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

*Niet bekend:* anafylactoïde reacties

#### *Endocriene aandoeningen:*

*Vaak:* verhoogde ADH-afgifte

#### *Psychische stoornissen:*

*Soms:* dysforie

*Niet bekend:* euforie, slaap-, geheugen- en concentratiestoornissen, afhankelijkheid

#### *Zenuwstelselaandoeningen:*

*Vaak:* sedatie, duizeligheid

*Soms:* respiratoire depressie, desoriëntatie

*Niet bekend:* allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4), hyperhidrose, convulsies, myoclonus

#### *Oogaandoeningen:*

*Vaak:* miosis

#### *Hartaandoeningen:*

*Zelden:* palpitations, tachycardie, syncope

#### *Bloedvataandoeningen:*

*Zelden:* orthostatische hypotensie, hypotensie, perifeer oedeem

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

*Soms:* bronchoconstrictie

*Niet bekend:* centraleslaapapneusyndroom

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

*Vaak:* obstipatie, misselijkheid, braken

*Niet bekend:* pancreatitis, droge mond

*Lever- en galaandoeningen:*

*Soms:* galwegspasme

*Niet bekend:* spasme van de Oddi-sfincter

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

*Soms:* pruritus

*Niet bekend:* acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), urticaria

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

*Vaak:* urineretentie

*Soms:* urinewegspasme

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

*Soms:* gevoel van licht in het hoofd

*Niet bekend:* abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Sedatie neemt doorgaans na een aantal dagen toediening af. Misselijkheid en braken nemen doorgaans af bij langdurige behandeling. Spasmen in gal- of urinewegen kunnen voorkomen bij daartoe gepredisponerde personen. Het effect van respiratoire depressie is dosisafhankelijk en vormt zelden een klinisch probleem.

Afhankelijkheid en tolerantie veroorzaken normaliter geen problemen in de behandeling van ernstige pijn bij kanker.

#### Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Herhaald gebruik van Morfine Kalceks 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 ontweningsverschijnselen 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 geneesmiddelafhankelijkheid 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

Tekenen van overdosis zijn speldenknoppupillen, respiratoire depressie en lage bloeddruk, aspiratiepneumonie. In ernstige gevallen kunnen stoornissen in de bloedsomloop en coma optreden. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.

#### Behandeling van overdosering

Indien gerechtvaardigd, maagspoeling, actieve kool, laxantia na orale toediening. Respiratoire depressie veroorzaakt door morfine-intoxicatie kan worden omgekeerd door naloxon, aanvankelijk 0,4 mg voor volwassenen (kinderen 0,01 mg/kg) langzaam intraveneus, de dosis geleidelijk verhogend indien noodzakelijk.

Continue infusie van naloxon kan soms een nuttig alternatief zijn.

Respiratoire behandeling wanneer geïndiceerd (met PEEP bij pulmonaal oedeem). Naloxon kan respiratoire behandeling bij ernstige intoxicatie niet vervangen. Intraveneus vocht (elektrolytenoplossing, glucose), bloedgaswaardencontrole, acidosecorrectie. Symptomatische therapie.

#### Toxiciteit

Een potentieel dodelijke dosis voor volwassenen (zonder ontwikkeling van tolerantie) ligt meestal in het bereik van 40-60 mg oraal (30 mg parenteraal). Scopolamine, hypnotica en alcohol versterken de toxische effecten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloïden, ATC-code: N02AA01

Morfine is een opioïde analgeticum met een potent analgetisch effect. Het analgetische effect is gedeeltelijk toe te schrijven aan veranderde pijnperceptie en gedeeltelijk aan een verhoogde pijndrempel. Morfine verricht zijn analgetische effect waarschijnlijk op verschillende niveaus in het CZS. Bij ouderen neemt het pijnstillende effect van morfine toe. De effecten op het centraal zenuwstelsel van morfine omvatten tevens respiratoire depressie, psychiatrische symptomen, misselijkheid en braken, miosis en afgifte van antidiuretisch hormoon.

Het respiratoir-depressieve effect van morfine wordt veroorzaakt door de remming van het kooldioxide-stimulerend effect op het ademhalingscentrum in de medulla oblongata. Dit effect kan leiden tot respiratoire insufficiëntie bij patiënten met een verminderd ventilatievermogen veroorzaakt door longziekte of andere farmaceutica. Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor de bijwerkingen. Intoxicatie met morfine maakt respiratoir-ondersteunende behandeling en toediening van een antidotum noodzakelijk.

Morfine wordt gemetaboliseerd via conjugatie met de twee belangrijkste metabolieten morfine-6-glucuronide (M6G) en morfine-3-glucuronide (M3G). Kleine hoeveelheden morfine-3,6-diglucuronide kunnen ook gevormd worden. M3G heeft een lage affiniteit met opioïde receptoren, d.w.z. geen gedocumenteerd analgetisch effect, maar kan bijdragen aan excitatoire effecten. M6G is twee keer zo krachtig als morfine bij systemische toediening, en de farmacologische effecten van M6G kunnen niet worden gescheiden van die van morfine. Tijdens chronische behandeling draagt dit voor een significant deel bij aan de analgetische effecten van morfine.

Als gevolg van stimulatie van dopaminereceptoren in de "triggerzone" in de medulla oblongata, kunnen misselijkheid en braken optreden. De verhoogde afgifte van antidiuretisch hormoon draagt bij aan verlaagde urinevolumes tijdens morfinebehandeling. Morfine verhoogt de tonus van glad spierweefsel in het maag-darmkanaal. Het gevolg is obstipatie door een langzamere passage van voedsel door het maag-darmkanaal. De druk in de galwegen en de urinewegen stijgt, waardoor morfine minder geschikt is bij spasmen in galwegen of urinewegen.

Morfine heeft addictieve eigenschappen en er kan zich tolerantie ontwikkelen voor de morfine-effecten. Normaal veroorzaakt dit echter geen probleem in de behandeling van ernstige pijn in verband met kanker.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van morfine is niet dosisafhankelijk.

### Absorptie

De maximale bloedconcentratie wordt binnen 10-20 minuten bereikt.

### Distributie

Het distributievolume van morfine is ongeveer 3 l/kg, met een plasma-eiwitbinding van ongeveer 35%. Morfine wordt uitgebreid gedistribueerd door het lichaam, voornamelijk in de nieren, lever, longen en milt: lagere concentraties verschijnen in de hersenen en de spieren. Morfine passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

### Biotransformatie

Morfine wordt gemetaboliseerd in de lever tot de twee belangrijkste metabolieten morfine-3-glucuronide (geen analgetisch effect maar kan bijdragen aan excitatoire effecten) en morfine-6-glucuronide (M6G) (krachtiger dan morfine zelf). Kleine hoeveelheden morfine-3,6-diglucuronide kunnen ook gevormd worden. Morfine en zijn metabolieten ondergaan enterohepatische circulatie.

### Eliminatie

Morfine wordt primair geëlimineerd via glucuronidering, en de excretie van ongewijzigde morfine in de urine is 5-10%. Klaring bedraagt ongeveer 24 ml/min\*kg en de halfwaardetijd is ongeveer 2-3 uur. Tot 10% van een dosis kan via de gal worden uitgescheiden in de feces.

M6G wordt uitgescheiden via urine, wat M6G-accumulatie tot gevolg kan hebben bij nierinsufficiëntie.

### Bijzondere populaties:

De biologische beschikbaarheid van morfine kan verhoogd zijn bij patiënten met leverkanker.

### Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de eliminatie van morfine.

### Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie beïnvloedt de eliminatie van morfine. M6G wordt uitgescheiden via de urine. Accumulatie van de actieve metaboliet M6G treedt op bij patiënten met nierinsufficiëntie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Er zijn geen langetermijn-dieronderzoeken uitgevoerd op het tumorigene potentieel van morfine. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden waargenomen voor genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### Mutageen en tumorigeen potentieel

Er zijn duidelijk positieve bevindingen beschikbaar met betrekking tot mutageniteit, wat indiceert dat morfine een clastogeen effect heeft en dat dit effect bovendien een invloed uitoefent op gameten. Morfine dient derhalve gezien te worden als een mutagene stof en een dergelijk effect kan ook worden verondersteld bij de mens.

### Reproductietoxiciteit

Uit dieronderzoek is een potentieel voor schade in het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (CZS-misvormingen, groeiachterstand, testikelatrofie, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedragspatronen, afhankelijkheid). Bovendien had morfine een effect op het mannelijke seksuele gedrag en de vruchtbaarheid in verscheidene dierspecies. Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Morfinezouten zijn gevoelig voor pH-veranderingen en kunnen neerslaan in een alkalisch milieu. Verbindingen die onverenigbaar zijn met morfinezouten zijn onder meer aminofylline, natriumzouten van barbituraten, fenytoïne en ranitidinehydrochloride.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze, glazen ampullen 10 x 1 ml.  
5 ampullen zijn verpakt in een polyethyleen filmliner. 2 liners per doos.

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

Spatten op de huid en in de ogen kunnen brandende pijn, roodheid en pruritus veroorzaken. Vermijd direct contact met het product.

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

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

AS KALCEKS.  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 119554

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2016  
Datum van laatste verlenging: 11 september 2019

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.2: 19 november 2024