

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfine HCl 10 mg/ml Focus, oplossing voor injectie/infusie
Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie
Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfine HCl 10 mg/ml Focus en Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus:
1 ml bevat 10 mg morfinehydrochloride trihydraat, overeenkomend met 7,6 mg morfine (base).

Hulpstof met een bekend effect:
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml oplossing.

Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus:
1 ml bevat 20 mg morfinehydrochloride trihydraat, overeenkomend met 15,2 mg morfine (base).

Hulpstof met een bekend effect:
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze tot iets gelige oplossing.

Morfine HCl 10 mg/ml:
pH-waarde 2,9-3,1
Osmolariteit 35-55 mOSmol/kg

Morfine HCl 100 mg/10 ml:
pH-waarde 3.0
Osmolariteit 40-65 mOSmol/kg

Morfine HCl 200 mg/10 ml:
pH-waarde 3.0
Osmolariteit 85-110 mOSmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige acute en chronische pijn, zoals tumorpijn en postoperatieve pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Subcutaan of intramusculair

Volwassenen: 5 tot 20 mg, gewoonlijk 10 mg per keer, zo nodig elke 4 uur.

Kinderen: 0,1 tot 0,2 mg/kg lichaamsgewicht, maximaal 15 mg per keer. Zo nodig elke 4 uur i.v. 0,05-0,1 mg/kg.

Ouderen: 5 tot 10 mg per keer.

Bij een slechte circulatie dient de langzame intraveneuze toediening te worden gebruikt, omdat de werkzame stof dan subcutaan of intramusculair onvoldoende wordt geabsorbeerd.

Intraveneus

Volwassenen: 2,5 tot 15 mg in 4 - 5 ml in 4 tot 5 min. toegediend.

Kinderen: 0,05 tot 0,1 mg/kg lichaamsgewicht zeer langzaam toegediend.

Epiduraal

Volwassenen: begindosering 5 mg, bij onvoldoende pijnverlichting zo nodig na 1 uur 1 - 2 mg, zo nodig herhalen, gewoonlijk maximaal 10 mg per dag.

Epiduraal als infusie

Volwassenen: aanvankelijk 2 tot 4 mg per 24 uur, zo nodig verhogen met 1 - 2 mg per dag.

Intrathecaal

Volwassenen: 0,2 tot 1 mg éénmaal per dag. Bij een geïmplanteerd micro-infusiesysteem kan de dagdosis langzaam oplopen tot 25 mg (na 40 weken continue behandeling).

Kinderen jonger dan 1 jaar

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is dosisverlaging vereist. De volgende doses kunnen overwogen worden: 5 µg/kg per 4 uur bij vroeggeboren kinderen, 5 µg/kg per uur bij à terme pasgeborene, 8.5 µg/kg per uur bij 1 maand, 13.5 µg/kg per uur bij 3 maanden en 18 µg/kg per uur bij 1 jaar (zie punt 6.6 voor verdunning instructies).

Oudere patiënten

Oudere patiënten dienen in eerste instantie een lagere dosis te krijgen en individueel te worden getitreerd naar de gewenste therapeutische respons (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Aangezien morfine een langzamer eliminatiesnelheid heeft bij oudere patiënten, kan een verlaging van de totale dagelijkse dosis ook nodig zijn.

Leverfunctiestoornissen

De eliminatiehalfwaardetijd is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Morfine dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). De startdosering moet worden verlaagd en het doseringsinterval kan worden verlengd.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden en de dosis moet worden verlaagd bij patiënten met chronisch nierfalen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Morfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij zuigelingen en kleine kinderen, omdat ze op basis van het lichaamsgewicht gevoeliger kunnen zijn voor opioïden.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Morfine HCl Focus 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 Focus 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).

Stopzetten van de behandeling

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

Behandelingsduur

Morfine HCl Focus mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ademhalingsdepressie, astma bronchiale, chronisch obstructieve longziekten, overmatige aanwezigheid van bronchussecret, cyanose.
- Hersentrauma, verhoogde intracraneele druk, delirium tremens, coma, convulsieve aandoeningen.
- Ileusverschijnselen, galkolieken, na galwegoperaties, na chirurgische anastomose.
- Gelijktijdig gebruik van een MAO-remmer of gebruik van een MAO-remmer korter dan 2 weken geleden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Morfine behoort tot de opiaten en valt derhalve onder de opiumwet. Het voortdurend gebruik van opiaten leidt tot gewenning en in vele gevallen ook tot afhankelijkheid. Een verlaging van de dosering kan noodzakelijk zijn bij geriatrische patiënten, hyperthyreoïdie, prostaathypertrofie, nierinsufficiëntie en een gestoorde leverfunctie.

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met shockverschijnselen of met een verminderde respiratoire reserve, zoals emfyseem, kyfoscoliose en ernstige obesitas. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten die lijden aan myasthenia gravis, cardiovasculaire aandoeningen, onbehandeld myxoedeem of toxische psychose.

Opioïde analgetica kunnen de symptomen bij acute buikletsels maskeren; toepassing mag daarom alleen plaatsvinden nadat de diagnose gesteld is.

De frequentie van bijwerkingen kan worden verhoogd door een te snelle intraveneuze toediening van morfine.

Het gebruik van morfine dient 24 uur voor het verrichten van operaties te worden gestaakt. Als een voortzetting van de behandeling met morfine toch noodzakelijk is, dient de dosering opnieuw vastgesteld te worden.

Tijdens de intraveneuze toediening van morfine dienen opioïd-antagonisten, zoals naloxon, en beademingsapparatuur aanwezig te zijn.

In vroeggeboren kinderen is de eliminatie van morfine langzamer. Bijwerkingen zoals verslechtering van de beademingsstatus, temperatuurstabiliteit, apneu en bradycardie treden met hogere frequenties in deze groep op. Verlaging van toedieningssnelheid of het gebruik van een alternatief middel kan nodig zijn.

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 exantheemateuze 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 HCl Focus kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van Morfine HCl Focus 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 [productnaam] 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 Focus 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.

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Morfine HCl en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kunnen 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 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).

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 waardoor controle en vervangingstherapie met glucocorticoïden 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.

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.

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 rubriek 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

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.

Dit geneesmiddel bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen

Morfine vermindert de gastro-intestinale motiliteit en kan daardoor de absorptiegraad van andere geneesmiddelen verminderen.

Interacties die het gebruik van dit middel beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van MAO-remmers is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3. Er kan een sterke remming van het centraal zenuwstelsel optreden, ernstige hypotensie en ademhalingsstilstand, waarschijnlijk door verminderde afbraak van morfine.

Gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen zoals anesthetica, antihistaminica, anxiolytica, hypnotica, sedativa (zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen), tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken met een verhoogde kans op ademhalingsdepressie en versterkte sedering.

Combinatie met fenothiazines kan leiden tot aanzienlijke bloeddrukdaling.

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.

Interacties die het gebruik van andere middelen beïnvloeden

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

Morfine kan het effect van anticoagulantia, zoals coumarinederivaten, versterken.

Combinatie met morfineagonisten/-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, naltrexon, pentazocine) is gecontra-indiceerd, aangezien de competitieve remming van receptoren leidt tot een verminderd analgetisch effect en het risico van onttrekkingsyndroom met zich meebrengt.

Rifampicine verhoogt het metabolisme van morfine via inductie van hepatische cytochroom P450 3A4-enzymen en vermindert bijgevolg de plasmaconcentraties (zowel AUC als C_{max}) van morfine en zijn metaboliet morfine-6-glucoronide. Rifampicine vermindert het analgetisch effect aanzienlijk. De dosisbehoefte van morfine wordt geschat op 1,5-2 maal hoger in combinatie met rifampicine. Aangezien de mate van interactie sterk zal variëren, moeten de klinische werkzaamheid en mogelijke bijwerkingen nauwlettend worden gevolgd.

Ritonavir kan door inductie van glucuronidering, de plasmaspiegel van morfine doen dalen.

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 het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is teratogeniteit aangetoond.

Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Wanneer morfine vlak voor (2-3 uur) of tijdens de partus aan de moeder wordt toegediend, kan het de variatie van de foetale hartfrequentie verminderen en ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Derhalve is het raadzaam om het antidotum naloxon beschikbaar te houden wanneer morfine om dwingende redenen moet worden gebruikt tijdens de partus.

Omdat het risico van ademhalingsdepressie bij een prematuur kind groter is, wordt het gebruik van opioïde analgetica zoals morfine bij een partus prematurus sterk ontraden.

Het gebruik van morfine tijdens de zwangerschap wordt ontraden.

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 gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk.

Het gebruik van morfine tijdens de lactatie wordt ontraden.

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

Morfine heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het kan de alertheid en het reactievermogen in zoverre verminderen dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt belet of ernstig beperkt.

4.8 Bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$)	Niet bekend
Psychische stoornissen	Verwardheid, insomnia, cognitieve stoornis, delirium	Hallucinaties, eu- of dysforie, stemmingsveranderingen, agitatie, somberheid		
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie			
Zenuwstelsel- aandoeningen	Slaperigheid, sedatie, myocloniën, meerdere beroertes, hyperalgesie, hoofdpijn, duizeligheid	Verhoogde intracraniale druk, licht gevoel in het hoofd, nachtmerries, convulsies, evenwichtsstoornis, syncope		

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000)	Niet bekend
Oogaandoeningen		Visusstoornissen (miose, dubbelzien)		
Hartaandoeningen		Brady – of tachycardie, hartkloppingen		
Bloedvat-aandoeningen	Orthostatische hypotensie	Vasodilatatie, overmatig blozen, hypertonie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Ademhalingsdepressie	Bronchospasme, longoedeem, dyspneu		centraleslaapapneus
Maag-en darmstoornissen	Constipatie, misselijkheid, braken, droge mond, buikpijn, dyspepsie	Ileus, smaakstoornissen		pancreatitis
Lever- en galaandoeningen		Biliair spasme		spasme van de Oddi
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk, hyperhidrose, urticaria, contacteczeem	Paresthesie		acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urine-wegaandoeningen	Urineretentie (verhoogde ADH- afgifte)	Spastische urine-wegen, oligurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe, libidoverlies, erectiestoornissen	Verlengde partusduur	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis- sen	Asthenie, vermoeidheid, malaise	Allergische reacties, pijn op de toedieningsplek, rillingen, koorts, perifeer oedeem	Reactie op de injectieplaats (wheal en overstraling), hypothermie, verminderde geestelijke en motorische activiteit	

Verder zijn gemeld: abnormale gedachten, afhankelijkheid, verminderde hoestreflex, allodynie, hyperalgesie, (neonataal) abstinentiesyndroom, bewegingsstoornissen, spierrigiditeit, myoclonus, veranderingen in leverenzymen.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn constipatie, misselijkheid en sedatie. Constipatie treedt op bij alle patiënten; misselijkheid bij ongeveer 30% van de ambulante patiënten. Obstipatie en misselijkheid moeten worden voorkomen door respectievelijk laxeermiddelen en anti-emetica toe te dienen. Het sederende effect verdwijnt over het algemeen na een paar dagen continu gebruik.

Na epiduraal gebruik zijn misselijkheid, braken, sedatie, urineretentie, jeuk (vooral bij jonge patiënten na een hoge dosis) en ademhalingsdepressie gemeld.

Te snelle intraveneuze toediening kan de frequentie van bijwerkingen verhogen.

Geneesmiddelfafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingsyndroom)

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 geneesmiddelaafhankelijkheid treedt vaak “craving” op.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Morfine HCl Focus 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn “pin-point pupillen”, ademhalingsdepressie, hypotensie en aspiratiepneumonie. In ernstige gevallen kunnen shock en coma optreden. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen. Bij overdosering moet 0,4 mg naloxon intraveneus worden toegediend. Herhalingsdoses kunnen noodzakelijk zijn met intervallen van 45 – 90 minuten. Ondersteun de ademhaling, indien nodig, en controleer de vocht- en elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden
ATC-code: N02A A01

Werkingsmechanisme

Morfine werkt als een agonist op de opioïde receptoren in het CZS en direct op de zenuwplexus van de darmwand.

Farmacodynamische effecten

Pijnstillend, ademhalingsonderdrukker, kalmerend middel en effecten op het centrale zenuwstelsel. Remt de hoestreflex, heeft een antidiuretisch en miotisch effect.

Morfine werkt als een ademhalingsverlagend middel door het ademhalingscentrum in de medulla oblongata te remmen. Dit effect kan hypoventilatie veroorzaken, met name bij patiënten met een verminderde respiratoire capaciteit als gevolg van longziekte of het gebruik van geneesmiddelen. Het effect van morfine kan verhoogd zijn na encefalitis. CNS-symptomen omvatten euforie, depressie en problemen met slaap, concentratie en geheugen. Misselijkheid en braken kunnen optreden als gevolg van het stimuleren van de dopaminereceptoren in de triggerzone in de medulla oblongata. Er is een verminderd urinevolume door de verhoogde afgifte van antidiuretisch hormoon. Morfine verhoogt de tonus van de gladde spieren in het maag-darmkanaal en kan constipatie veroorzaken. Morfine is minder geschikt voor gebruik bij patiënten met gal- en urinewegkrampen vanwege de verhoogde druk

in de gal en urinewegen. Morfine kan afhankelijkheid veroorzaken en patiënten ontwikkelen tolerantie.

Bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 1 jaar is de klaring van morfine over het algemeen verminderd. Aangezien de functies van de lever tijdens de eerste 3 weken niet volledig ontwikkeld zijn, vertonen vooral pasgeboren kinderen een zeer hoge respons op de ademhalingsonderdrukkende effecten van morfine (zie sectie 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane en intramusculaire toediening: begint 15-30 minuten na toediening te werken; maximaal analgetisch effect na 45-90 minuten. Intraveneuze toediening: begint onmiddellijk te handelen; maximaal analgetisch effect na ongeveer 20 minuten. Duur 4-5 uur.

Distributie

Eiwitbinding ongeveer 35%. Hoogste concentratie in parenchymaal weefsel, b.v. nieren, lever, longen, milt. Lager in het CZS en de skeletspier.

Biotransformatie

Wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur en geeft morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide.

Eliminatie

Ongeveer 10% wordt geëlimineerd via gal en feces, de rest in de urine, meestal als conjugaten. Ongeveer 90% wordt binnen 24 uur geëlimineerd. Halfwaardetijd: ongeveer 2-4 uur. Morfine wordt langzamer geëlimineerd bij ouderen en daarom kan een verlaagde dagelijkse dosis noodzakelijk zijn. In geval van uitgesproken nierfalen, leidt herhaalde toediening tot accumulatie van de actieve metaboliet morfine-6 glucuronide, die een lange halfwaardetijd heeft.

Lineariteit / non-lineariteit

Lineaire farmacokinetiek.

Vroeggeboren kinderen, à terme pasgeborenen en jonge kinderen hebben een immature morfine metabolisme, hetgeen resulteert in een verminderde klaring van morfine en hogere morfine plasma concentraties. Literatuur data geeft aan dat de morfine klaring in vroeggeboren kinderen tot een factor 4 verminderd kan zijn t.o.v. van à terme pasgeborenen, terwijl de klaring in à terme pasgeborenen verminderd kan zijn t.o.v. jonge kinderen tot 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Morfine HCl 10 mg/ml Focus:

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus en Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus:

Citroenzuur monohydraat

Dinatriumedetaat
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Ampullen:

Er is fysisch-chemische onverenigbaarheid (precipitaatvorming) tussen oplossingen van morfinesulfaat en 5-fluorouracil aangetoond.

6.3 Houdbaarheid

Ampullen 4 jaar.
Injectieflacons 5 jaar.

Bewaaromstandigheden na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C voor de ampullen en 48 uur bij 25°C voor de injectieflacons. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie / verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerd aseptische omstandigheden. Verdunningen bewaren ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Morfine HCl 10 mg/ml Focus ampullen, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Morfine HCl 10 mg/ml Focus, oplossing voor injectie/infusie is beschikbaar in een heldere glazen OPC-ampullen (hydrolytisch klasse I).

Een kartonnen doos met een plastic ampul houder bevat 10 ampullen (10 x 1 ml) of 10 x 10 ampullen (bundelverpakking met 10 x 10 x 1 ml).

Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie is beschikbaar in een heldere glazen injectieflacon type I PhEur-glas met een rubberen broombutyl stop en afgedicht met een witte aluminium / polypropyleen flip-off dop.

Een kartonnen doos bevat 1 x 10 ml injectieflacon of 10 x 10 ml injectieflacons.

Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie is beschikbaar in een heldere glazen injectieflacon type I PhEur-glas met een rubberen broombutyl stop en afgedicht met een rode aluminium / polypropyleen flip-off dop.

Een kartonnen doos bevat 1 x 10 ml injectieflacon of 10 x 10 ml injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Morfine HCl 10 mg/ml Focus:

Een Morfine-injectieoplossing kan in een verhouding van 10 mg morfine per 1 ml tot 10 ml worden verdund met één van de volgende infusie-oplossingen: natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) of glucose-oplossing 50 mg/ml (5%). Dit levert een Morfine HCl concentratie op van 1 mg/ml.

Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus:

Een Morfine-injectieoplossing kan in een verhouding van 100 mg morfine per 10 ml tot 100 ml worden verdund met één van de volgende infusie-oplossingen: natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%), glucose-oplossing 50 mg/ml (5%) of Ringerlactaat-oplossing. Dit levert een Morfine HCl concentratie op van 1 mg/ml.

Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus:

Een Morfine-injectieoplossing kan in een verhouding van 200 mg morfine per 10 ml tot 200 ml worden verdund met één van de volgende infusie-oplossingen: natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%), glucose-oplossing 50 mg/ml (5%) of Ringerlactaat-oplossing. Dit levert een Morfine HCl concentratie op van 1 mg/ml.

De oplossing moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes. De oplossing mag alleen worden gebruikt als de oplossing helder en vrij van deeltjes is.

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

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

Morfine HCl 10 mg/ml Focus, oplossing voor injectie/infusie	RVG 123421
Morfine HCl 100 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie	RVG 123453
Morfine HCl 200 mg/10 ml Focus, oplossing voor injectie/infusie	RVG 123455

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

Datum van eerste verlening van de vergunning ampullen: 16 december 2020

Datum van eerste verlening van de vergunning flaconnen: 27 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 4.2, 4.4, 4.5, 4.8: 16 augustus 2023