

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Molnex 10 mg/ml oplossing voor injectie

Molnex 20 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Molnex *10 mg/ml*

1 ml oplossing bevat 10 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 7,6 mg morfine.

Elke 1 ml ampul bevat 10 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 7,6 mg morfine.

Molnex *20 mg/ml*

1 ml oplossing bevat 20 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 15,2 mg morfine.

Elke 1 ml ampul bevat 20 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 15,2 mg morfine.

Elke 5 ml ampul bevat 100 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 76 mg morfine.

Elke 10 ml ampul bevat 200 mg morfinehydrochloride overeenkomend met 152 mg morfine.

Hulpstof met bekend effect

Molnex *10 mg/ml*

1 ml oplossing bevat 3 mg natrium.

Eén ampul (1 ml) bevat 3 mg natrium.

Molnex *20 mg/ml*

1 ml oplossing bevat 2,4 mg natrium.

Eén ampul (1 ml) bevat 2,4 mg natrium.

Eén ampul (5 ml) bevat 12 mg natrium.

Eén ampul (10 ml) bevat 24 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere kleurloze of gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 3,0 tot 5,0.

Osmolaliteit is ongeveer 290 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige en zeer ernstige pijn, die alleen adequaat kan worden behandeld met opioïde analgetica.

Molnex is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Molnex is afhankelijk van de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt voor de behandeling. Dosering en doseringsinterval moeten worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt en moeten worden aangepast totdat analgesie is bereikt.

Het aanbevolen bereik van de individuele doses voor volwassenen en kinderen moet worden opgevat als leidraad voor de dosering die individueel moet worden toegepast.

Intramusculair of subcutaan

Volwassenen: 5-20 mg morfinehydrochloride, maximaal elke 4 uur.

Kinderen: 0,05-0,2 mg morfinehydrochloride per kg lichaamsgewicht, maximaal elke 4 uur; de enkele dosis mag niet meer zijn dan 15 mg.

Intraveneus

Alleen als een snelle start van het effect extra wenselijk is.

Volwassenen: Injecteer 5-10 mg morfinehydrochloride langzaam (10 mg per minuut; zo nodig verdunnen met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing).

Kinderen: 0,05-0,1 mg morfinehydrochloride per kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (verdunding met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing wordt aanbevolen).

Neonaten: Voorzichtigheid is geboden, en een verlaging van 50 % van de intraveneuze dosis moet worden overwogen bij de behandeling van voldragen neonaten die jonger zijn dan 10 dagen.

Epiduraal

Volwassenen: De gebruikelijke startdosis is 2-5 mg, meestal verdund in 6-10 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing. Zodra het analgetische effect stopt, doorgaans na 6 tot 24 uur, kan men zo nodig nog een dosis van 2-4 mg geven.

Kinderen: 0,05-0,1 mg morfinehydrochloride per kg lichaamsgewicht (verdunding met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing wordt aanbevolen).

Intrathecaal

Volwassenen: 0,5-1 mg morfinehydrochloride (verdund met 1-4 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing of 50-100 mg/ml (5-10 %) glucose-oplossing).

Kinderen: 0,02 mg morfinehydrochloride per kg lichaamsgewicht (verdund met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing of 50-100 mg/ml (5-10 %) glucose-oplossing).

Vanwege het langer durende effect in geval van epidurale en, met name, intrathecale toediening, komt de dagelijkse dosis voor deze toedieningsvormen vaak overeen met de gegevens voor een enkele dosis. Over het algemeen moeten epidurale en intrathecale doses elke 12 tot 24 uur worden toegediend.

Gestoorte leverfunctie

De halfwaardetijd is verhoogd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. De startdosis moet worden verlaagd en de doseringsfrequentie moet mogelijk worden verlengd.

Gestoorte nierfunctie

De dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet per individu worden beoordeeld en verlaagd.

Ouderen

Oudere patiënten (over het algemeen 75 jaar en ouder) en patiënten met een slechte algemene lichamelijke conditie kunnen gevoeliger zijn voor morfine. Daarom moet ervoor worden gezorgd dat

er meer zorg wordt besteed aan de aanpassing van de dosering en/of dat er langere doseringsintervallen worden gekozen.

Speciale opmerkingen over aanpassing van de dosering

In het algemeen moet een dosis worden gegeven die hoog genoeg is, en tegelijkertijd moet ernaar worden gestreefd om de laagste dosis toe te passen die in het individuele geval een verlichtend effect heeft.

Voor de behandeling van chronische pijn met intermitterende injecties heeft dosering volgens een vast schema de voorkeur.

Bij patiënten die ook een andere vorm van analgetische behandeling krijgen toegediend (bijv. operatie, plexusblokkade), moet de dosis na de ingreep opnieuw worden aangepast.

Wijze van toediening

Molnex wordt geïnjecteerd via de intramusculaire of subcutane toedieningsweg, en geïnjecteerd of via infuus toegediend via de intraveneuze, epidurale of intrathecale toedieningsweg.

Voordat er doses worden toegediend waarvoor zeer kleine volumes nodig zijn, moet Molnex worden verdund om doseringsfouten te voorkomen (zie rubriek 6.6).

Voorafgaand aan epidurale en intrathecale injectie moet de oplossing worden gefilterd om te voorkomen dat er vervuiling door deeltjes optreedt na het openen van de glazen ampul.

Voor andere toedieningswegen moeten lokale aanbevelingen en klinische richtlijnen met betrekking tot filtratie worden gevolgd.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en verenigbare verdunningsmiddelen, zie rubriek 6.6.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Molnex 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 (bijv. door de toediening te pauzeren), stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Zo mogelijk moet de behandeling worden omgezet naar een geschiktere toedieningsvorm. Wanneer een patiënt niet meer met Molnex 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

Molnex mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

Molnex moet niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- ileus;
- respiratoire depressie;
- ernstige chronische obstructieve longziekten;
- overmatige aanwezigheid van bronchussecretie;

- acute buik;
- acute leveraandoening;
- acuut cranieel trauma en intracranieële hypertensie bij afwezigheid van gecontroleerde beademing;
- niet-gecontroleerde epilepsie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Extra nauwlettende controle en zo nodig dosisverlaging is nodig in geval van:

- opiaatafhankelijkheid;
- verstoord bewustzijn;
- aandoeningen waarbij er een stoornis van het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie bestaat of moet worden voorkomen;
- pulmonale hartziekte;
- aandoeningen met verhoogde hersendruk als er geen beademing wordt toegepast;
- hypotensie met hypovolemie;
- prostaathyperplasie met vorming van urineresidu (risico op een gescheurde blaas als gevolg van urineretentie);
- urinewegvernauwing of koliek van de urinewegen;
- aandoeningen van de galwegen;
- obstructieve en inflammatoire darmziekten;
- feochromocytoom;
- pancreatitis;
- hypothyroïdie;
- epileptische aanvallen of een grotere neiging tot dergelijke aanvallen;
- behandeling met opiaatagonist/antagonist analgetica (zie rubriek 4.5);
- ziekte van Addison;
- intrathecale en epidurale toediening met concomitante reeds aanwezige aandoeningen van het zenuwstelsel en met concomitante systemische toediening van glucocorticoiden.

Respiratoire depressie is het meest significante risico van een overdosering opioïden.

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

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

Herhaald gebruik van Molnex 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 Molnex 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 Molnex 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.

Bij correcte toediening bij patiënten met chronische pijn, wordt het risico op psychische afhankelijkheid aanzienlijk verminderd of moet het op een gedifferentieerde manier worden beoordeeld.

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 rubriek 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

Operaties

Molnex dient vóór, tijdens en na operaties met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege het grotere risico op ileus of respiratoire depressie in de postoperatieve fase vergeleken met personen die geen operatie ondergaan.

Acuut borstsyndroom bij patiënten met sikkelcelanemie

Vanwege een mogelijk verband tussen acuut borstsyndroom en morfinegebruik bij sikkelcelanemie -patiënten die tijdens een vaso-occlusieve crisis met morfine worden behandeld, is nauwlettende controle op symptomen van acuut borstsyndroom gerechtvaardigd.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vanwege het analgetische effect van morfine kunnen ernstige intra-abdominale complicaties, zoals darmperforatie, gemaskeerd zijn.

Opioiden remmen de peristaltiek van de longitudinale vezels in de gladde spieren. Daarom is het essentieel om er zeker van te zijn dat de patiënt niet lijdt aan occlusief syndroom, met name ileus, voordat de behandeling begint. Constipatie is een algemeen probleem bij behandeling met opioïden. Er moet tegelijk met morfine een profylactische behandeling worden gegeven.

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 galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt.

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 of amenorroe.

Hyperalgesie

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 Molnex 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 Molnex 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-trombocytenaggregatieremmertherapie

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).

MAO-remmers

Patiënten die met MAO-remmers worden behandeld lopen tijdens behandeling met de MAO-remmer en 14 dagen na stopzetting hiervan risico op ernstige interacties (zie rubriek 4.5).

Rifampicine

Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine. Het analgetisch effect van morfine dient te worden gecontroleerd en de doses morfine dienen tijdens en na de behandeling met rifampicine te worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Behandelingscontrole

Morfine dient niet als enig middel 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.

Respiratoire depressie kan worden omgekeerd door naloxon.

Patiënten die langdurige intrathecale of epidurale pijnbehandeling krijgen, dienen te worden bewaakt op vroege tekenen van kathetertipgranulomen in de context van pompcontrole (bijv. afname van het analgetische effect, onverwachte pijnname, neurologische symptomen) om het risico op mogelijk onomkeerbare neurologische complicaties tot een minimum te beperken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die jonger zijn dan 1 jaar oud, vereist het gebruik van Molnex extra zorgvuldigheid, aangezien zij een grotere gevoeligheid voor het nadelige effect op de ademhalingsfunctie hebben (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Molnex 10 mg/ml

Dit geneesmiddel bevat 3 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,15 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Molnex 20 mg/ml

Dit geneesmiddel bevat 2,4 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,12 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men moet rekening houden met de volgende interacties van dit geneesmiddel:

Onderdrukkers van het CZS

Gelijktijdig gebruik van morfine en andere geneesmiddelen met een centraal sedatief effect, zoals tranquillizers, anesthetica, hypnotica en sedativa, antipsychotica, barbituraten, antidepressiva, antihistaminica/anti-emetica, gabapentine of pregabaline, andere opioïden of alcohol kan leiden tot een versterking van de bijwerkingen van morfine in gebruikelijke doses. Dit betreft met name de mogelijkheid van respiratoire depressie, sedatie, hypotensie of een coma.

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).

Opiaatagonist/antagonist analgetica

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

Geneesmiddelen met anticholinergisch effect

Geneesmiddelen met een anticholinergisch effect (bijv. psychofarmaca, antihistaminica, anti-emetica, geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson) kunnen de anticholinergische bijwerkingen van opioïden (bijv. constipatie, droge mond of mictiestoornissen) versterken.

Spierverslappende middelen

Morfine kan het effect van spierverslappende middelen versterken.

MAO-remmers

In geval van eerdere behandeling van patiënten met bepaalde antidepressiva (MAO-remmers) in de laatste 14 dagen vóór opioïden-toediening, zijn er levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalingsfunctie en de circulatoire functie waargenomen met pethidine. Dit kan met Molnex ook niet worden uitgesloten.

Rifampicine

In geval van gelijktijdige toediening van rifampicine kan het effect van morfine verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Rifampicine versterkt het metabolisme van morfine via inductie van hepatische cytochroom P450 3A4 enzymen, en verlaagt zo de plasmaconcentratie (zowel AUC als C_{max}) van morfine en de metaboliet morfine-6-glucuronide. De benodigde dosis morfine is naar schatting 1,5-2 keer hoger in combinatie met rifampicine.

Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie 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.

Andere opioïden

In geval van toediening nabij het ruggenmerg (epiduraal en intrathecaal), moet gelijktijdige systemische toediening van andere opioïden worden vermeden tenzij die worden gebruikt als noodmedicatie tegen pijnpieken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gegevens uit onderzoek bij mensen zijn niet voldoende om een potentieel teratogeen risico te kunnen beoordelen. Morfine passeert de placentaire barrière. Uit dieronderzoek is een potentieel voor schade aan het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Daarom mag morfine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de moeder duidelijk groter is dan het risico voor het kind.

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.

Bevalling

Morfine kan de duur van de weeënactiviteit verlengen of verkorten. Neonaten waarvan de moeders tijdens de bevalling opioïde analgetica krijgen, moeten worden gecontroleerd op tekenen van respiratoire depressie of ontwenningssyndroom en moeten zo nodig worden behandeld met een specifieke opioïdantagonist.

Bij obstetrische pijn mag morfine alleen plaatselijk in de epidurale ruimte worden gegeven, aangezien systemisch gebruik de bevalling kan vertragen en bij de neonat respiratoire depressie kan veroorzaken.

Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk en bereikt daar hogere concentraties dan in het maternale plasma. Aangezien klinisch relevante concentraties kunnen worden bereikt bij de baby, wordt het afgeraden om borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3).

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

Morfine kan het reactie- en concentratievermogen zodanig verminderen dat de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen vermindert of verdwijnt.

Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij een dosisverhoging en bij het switchen van preparaten, evenals bij interactie met alcohol of gelijktijdig gebruik van tranquillizers.

De individuele situatie in kwestie moet worden beoordeeld door de behandelend arts. Met een stabiele behandeling hoeft het patiënten over het algemeen niet te worden verboden om auto te rijden.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

| | |
|--------------|--|
| 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: | (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reacties, anafylactoïde reacties.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH; belangrijkste symptoom: hyponatriëmie).

Psychische stoornissen

Morfine vertoont een breed spectrum van psychische bijwerkingen die zich bij elk individu verschillend manifesteren qua intensiteit en type (afhankelijk van persoonlijkheid en behandelingsduur).

Zeer vaak: Stemmingsveranderingen, meestal euforie, maar ook dysforie.

Vaak: Veranderingen in activering (meestal getemperd, maar ook toegenomen activering of toestanden van opwindings), slapeloosheid en veranderingen in cognitief en zintuiglijk functioneren (bijv. storing in denken, storing in perceptie, hallucinaties, desoriëntatie).

Zeer zelden: Afhankelijkheid¹ (zie ook rubriek 4.4), verminderd libido of erectiele disfunctie.

Zenuwstelselaandoeningen

Afhankelijk van de dosis zal morfine leiden tot respiratoire depressie en sedatie in diverse mate, van lichte vermoeidheid tot slaperigheid.

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid, hyperhidrose.

Soms: Verhoogde intracraniale druk, paresthesie.

Zeer zelden: Tremor, onwillekeurige spierspasmen, epileptische aanvallen (met name bij epidurale of intrathecale toediening).

Niet bekend: Allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4).

Daarnaast kunnen de volgende bijwerkingen in verband worden gebracht met epidurale en intrathecale toediening van morfine:

Soms: Heractivering van herpes labialis-infecties.

Zeer zelden: Ernstige neurologische symptomen zoals parese, die het gevolg kunnen zijn van granuloomvorming in de buurt van de kathetertip (zie ook rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Wazig zien, dubbel zien en nystagmus.

Pupilvernauwing is een typisch bijkomend effect.

Hartaandoeningen

Soms: Klinisch significante daling of stijging van bloeddruk en hartslag.

Palipitatie, hartfalen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Hypoxie.

Soms: Respiratoire depressie, hypercapnie.

Zelden: Bronchospasmen.

Zeer zelden: Dyspneu. Niet-cardiogeen longoedeem is waargenomen bij patiënten op de intensive care.

Niet bekend: Centraleslaapapneusyndroom.

Daarnaast kunnen de volgende bijwerkingen in verband worden gebracht met epidurale en intrathecale toediening van morfine:

Zeer zelden: Vertraagde remming van ademhaling (tot maximaal 24 uur).

Maagdarmstelselaandoeningen

Afhankelijk van de dosis kunnen misselijkheid en droge mond voorkomen.

Constipatie is een typisch bijkomend effect van een langdurige behandeling.

Vaak: Braken (vooral aan het begin van de behandeling), verlies van eetlust, dyspepsie en veranderde smaak.

Zelden: Toename van pancreasenzymen of pancreatitis.

Zeer zelden: Ileus, buikpijn.

Niet bekend: Droge mond.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Galkoliek.

Zeer zelden: Verhoogd aantal leverenzymen.

Niet bekend: Spasme van de Oddi-sfincter.

Huid-en onderhuidaandoeningen

Vaak: Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, pruritus.

Zeer zelden: Rood worden van het gezicht. Andere huiduitslag zoals exantheem en perifeer oedeem (verdwijnt na stopzetting).

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer zelden: Spierspasmen, spierstijfheid.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Urineretentie na epidurale toediening.

Vaak: Onvolledige blaaslediging.

Zelden: Nierkoliek.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Algemene zwakheid, in extreme gevallen syncope.

Patiënten kunnen tolerantie ontwikkelen.

Zelden: Ontwenningssyndroom (abstinentiesyndroom)¹

Zeer zelden: Asthenie, malaise, koude rillingen, amenorroe. Veranderingen aan de tanden, hoewel een causaal verband met de morfinebehandeling niet kon worden vastgesteld.

¹ Afhankelijkheid 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 Molnex kan zelfs bij therapeutische doses tot drugsafhankelijkheid leiden. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet of als opioïdantagonisten worden toegediend, of kan soms optreden tussen doses. Voor behandeling, zie rubriek 4.4.

Fysiologische ontwenningssverschijnselen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase.

Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid.

Bij 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.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Omdat de gevoeligheid voor morfine van persoon tot persoon sterk varieert, kunnen tekenen van intoxicatie bij volwassenen optreden bij enkele doses die overeenkomen met een subcutane en intraveneuze toediening van ongeveer 30 mg. Bij patiënten met carcinoom worden deze niveaus vaak overschreden zonder dat dit tot ernstige bijwerkingen leidt.

De drie tekenen van opiaat-intoxicatie zijn miose, respiratoire depressie en coma: de pupillen zijn aanvankelijk zo groot als een speldenknop. Daarna verwijden ze zich bij sterke hypoxie. De ademhaling wordt ernstig vertraagd (tot slechts 2-4 ademhalingen per minuut). De patiënt zal cyanotisch worden.

Overdosering met morfine leidt tot slaperigheid en stupor en uiteindelijk tot een coma. De bloeddruk blijft aanvankelijk normaal, maar zal vervolgens snel dalen bij toenemende intoxicatie. Een aanhoudende daling van de bloeddruk kan leiden tot een toestand van shock. Tachycardie, bradycardie en rhabdomyolyse kunnen optreden. De lichaamstemperatuur zal dalen. De skeletspieren zijn ontspannen; soms treden er gegeneraliseerde insulten op, met name bij kinderen. Er kan aspiratiepneumonie optreden. In de meeste gevallen wordt overlijden veroorzaakt door respiratoire insufficiëntie of door complicaties zoals longoedeem.

Behandeling van intoxicatie

Voor bewusteloze patiënten met respiratoir arrest zijn ventilatie, intubatie en intraveneuze toediening van een opioïdantagonist (bijv. 0,4 mg naloxon i.v.) aangewezen. In geval van langdurige respiratoire insufficiëntie moet de enkele dosis 1-3 keer worden herhaald met tussenpozen van drie minuten totdat de respiratoire frequentie weer normaal wordt en de patiënt op pijnstimuli reageert.

Strikte controle (gedurende minstens 24 uur) is noodzakelijk, omdat het effect van de opioïdantagonist korter duurt dan dat van de morfine, zodat terugkeer van de respiratoire insufficiëntie kan worden verwacht.

De dosis van de opioïdantagonist bij kinderen is 0,01 mg per kg lichaamsgewicht voor een enkele dosis.

Daarnaast kunnen er maatregelen nodig zijn ter bescherming tegen warmteverlies en voor volumetherapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, ATC-code: N02AA01

Morfine is een fenantreen-alkaloïde met eigenschappen van opioïdagonisten. Het vertoont een duidelijke affiniteit voor μ -receptoren.

Centrale effecten

Morfine heeft een analgetisch, antitussief, sedatief, kalmerend, ademdepressief, miotisch, antidiuretisch, emetisch en (laat) anti-emetisch effect en verlaagt de bloeddruk en hartslag naar een laag niveau.

Epiduraal toegediend morfine heeft direct effect op de opioïdreceptoren in het ruggenmerg en remt selectief de geleiding van nociceptieve zenuwimpuls.

Perifere effecten

Constipatie, samentrekking van de sluitspieren in het gebied van de galwegen, toename van de tonus van de blaasspieren en de sluitspier van de blaas, vertraging van de maaglediging door vernauwing van de pylorus, rood worden van de huid, netelroos en jeuk door het vrijkomen van histamine, evenals, bij astmapatiënten, bronchospasmen, invloed op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en dus invloed op het hormonale effect van corticosteroiden, geslachtshormonen, prolactine en antidiuretisch hormoon. Een manifestatie van klinische symptomen als gevolg van deze hormonale veranderingen is mogelijk.

In-vitro-onderzoeken en dieronderzoeken laten verschillende effecten zien van natuurlijke opioïden zoals morfine in onderdelen van het immuunsysteem. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane en intramusculaire toediening: Effect begint na 15 tot 30 minuten, maximale analgetische effect na 45 tot 90 minuten. Intraveneuze toediening: Effect begint onmiddellijk, maximale analgetische effect na ongeveer 20 minuten.

Het analgetische effect van een epidurale dosis kan na ongeveer 10 minuten worden waargenomen, en het maximale effect wordt 45 tot 60 minuten na een injectie bereikt. Epiduraal toegediende morfine wordt snel geabsorbeerd in de systemische circulatie.

Distributie

Morfine is voor ongeveer 20-35 % gebonden aan eiwitten in plasma, bij voorkeur aan de albuminefractie. Het distributievolume van morfine wordt gegeven als 1,0 tot 4,7 l/kg na een enkele i.v. toediening van 4-10 mg. Hoge weefselconcentraties kunnen worden gevonden in de lever, de nieren, het maag-darmkanaal en de spieren. Morfine passeert de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

Morfine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, maar ook in het darmepitheel. De essentiële stap is glucuronidering van de fenolhydroxylgroep door middel van de hepatische UDP-glucuronyltransferase en N-demethylering.

De belangrijkste metabolieten zijn morfine-3-glucuronide en, in kleine hoeveelheden, morfine-6-glucuronide. Additionele producten zijn sulfaatconjugaten evenals oxidatieve metabolieten zoals normorfine, morfine-N-oxide en gehydroxyleerde morfine in positie 2. De halfwaardetijd van de glucuroniden is significant langer dan die van vrije morfine. Morfine-6-glucuronide is biologisch actief. Het is mogelijk dat een verlengd effect bij patiënten met nierinsufficiëntie veroorzaakt wordt door deze metaboliet.

Eliminatie

De duur van het effect na subcutane, intramusculaire en intraveneuze toediening bedraagt 4 tot 6 uur en ongeveer 12 uur na epiduraal gebruik en zelfs nog langer bij intrathecaal gebruik.

Ongeveer 80 % van de toegediende dosis morfine wordt aangetroffen in de urine na orale of parenterale toepassing (10 % onveranderde morfine, 4 % normorfine en 65 % als glucuroniden, met een verhouding morfine-3-glucuronide tot morfine-6-glucuronide van 10 tot 1). De eliminatiehalfwaardetijd van morfine varieert sterk van persoon tot persoon. Na parenterale toediening bedraagt deze gemiddeld tussen 1,7 en 4,5 uur; een enkele keer zijn waarden rond de 9 uur vastgesteld. Ongeveer 10 % van de morfineglucuroniden wordt uitgescheiden via de gal met de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In geval van langduriger gebruik van morfine zal het CZS minder gevoelig worden voor morfine. Deze gewenning kan zodanig zijn dat doses worden getolereerd die bij eerste gebruik toxisch zouden zijn als gevolg van respiratoire depressie. Vanwege de euforische component van het effect van morfine, bestaat er een kans op afhankelijkheid (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn duidelijk positieve bevindingen beschikbaar met betrekking tot mutageniciteit, wat erop duidt dat morfine een clastogeen effect heeft en dat dit effect bovendien invloed uitoefent op gameten.

Er zijn geen langetermijnonderzoeken naar het tumorigene potentieel van morfine bij dieren beschikbaar.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na opening van ampul

Het geneesmiddel dient direct te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 28 uur bij 25 °C en 2 °C tot 8 °C indien verdund met:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing tot concentraties 0,067 mg/ml, 0,4 mg/ml of 1 mg/ml;
- 100 mg/ml (10 %) glucose-oplossing tot concentratie 1 mg/ml.

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen met OPC (one point cut).
Ampullen zijn verpakt in een liner. Liner is in de kartonnen doos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:

Molnex 10 mg/ml

5 of 10 ampullen van 1 ml

Molnex 20 mg/ml

5, 10 of 25 ampullen van 1 ml

5 of 10 ampullen van 5 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Kan verdund worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing of 50-100 mg/ml (5-10 %) glucose-oplossing voor infusie (zie rubriek 4.2).

Voordat er doses die overeenkomen met zeer kleine volumes worden toegediend aan kinderen, moet Molnex worden verdund om doseringsfouten te voorkomen. Aanbevolen volumes na verdunning volgens het gewicht van de patiënt en de beoogde doses worden genoemd in onderstaande tabel (Tabel 1).

Voordat er bij volwassenen doses worden toegediend waarvoor lage volumes nodig zijn, d.w.z. 0,5 tot 1,0 mg via de intrathecale route, moet Molnex worden verdund om doseringsfouten te voorkomen. Aanbevolen volumes na verdunning volgens de beoogde doses worden genoemd in onderstaande tabel (Tabel 2).

De container moet goed worden geschud om zeker te zijn van een goede vermenging voordat de overeenkomende hoeveelheid wordt opgetrokken in de toedieningsspuit.

Voor volledige doseringsaanbevelingen, zie rubriek 4.2.

Tabel 1 Gewicht, dosis en verdunningshoeveelheden voor lage morfinedoses voor pediatrische patiënten

| Gewicht van de patiënt (kg) | Overeenkomende beoogde dosis (mg/kg) | Totale toe te dienen dosis (mg) | Resultierend dosisvolume na verdunning (ml) |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| <i>Verdun 1 ml Molnex 10 mg/ml in 49 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 50 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,2 mg/ml)</i> <i>OF</i> <i>Verdun 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 49,5 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 50 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,2 mg/ml)</i> | | | |
| 2,5 | 0,02 | 0,05 | 0,25 |
| | 0,05 | 0,125 | 0,63 |
| | 0,1 | 0,25 | 1,25 |
| | 0,2 | 0,50 | 2,50 |
| 5 | 0,02 | 0,10 | 0,50 |
| | 0,05 | 0,25 | 1,25 |
| | 0,1 | 0,50 | 2,50 |
| | 0,2 | 1,0 | 5,0 |
| <i>Verdun 1 ml Molnex 10 mg/ml in 14 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 15 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,67 mg/ml)</i> <i>OF</i> <i>Verdun 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 14,5 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 15 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,67 mg/ml)</i> | | | |
| 10 | 0,02 | 0,20 | 0,30 |
| | 0,05 | 0,50 | 0,75 |
| | 0,1 | 1,0 | 1,50 |
| | 0,2 | 2,0 | 3,0 |

| | | | |
|---|------|------|------|
| 15 | 0,02 | 0,30 | 0,45 |
| | 0,05 | 0,75 | 1,13 |
| | 0,1 | 1,50 | 2,25 |
| | 0,2 | 3,0 | 4,50 |
| 20 | 0,02 | 0,40 | 0,60 |
| | 0,05 | 1,0 | 1,50 |
| | 0,1 | 2,0 | 3,0 |
| | 0,2 | 4,0 | 6,0 |
| <i>Verdun 1 ml Molnex 10 mg/ml in 9 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 10 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 1,0 mg/ml)</i> <i>OF</i> <i>Verdun 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 9,5 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 10 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 1,0 mg/ml)</i> | | | |
| 25 | 0,02 | 0,50 | 0,50 |
| | 0,05 | 1,25 | 1,25 |
| | 0,1 | 2,50 | 2,50 |
| | 0,2 | 5,0 | 5,0 |
| 30 | 0,02 | 0,60 | 0,60 |
| | 0,05 | 1,50 | 1,50 |
| | 0,1 | 3,0 | 3,0 |
| | 0,2 | 6,0 | 6,0 |

Tabel 2 Dosis en verdunningshoeveelheden voor lage morfinedoses voor volwassen patiënten

| Toe te dienen dosis (mg) | Resultierend dosisvolume na verdunning (ml) |
|---|---|
| <i>Verdun 1 ml Molnex 10 mg/ml in 14 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 15 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,67 mg/ml)</i> <i>OF</i> <i>Verdun 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 14,5 ml oplosmiddel - tot een totaal volume van 15 ml (eindconcentratie van verdunde oplossing 0,67 mg/ml)</i> | |
| 1,0 | 1,5 |
| 0,5 | 0,75 |

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Molnex 10 mg/ml oplossing voor injectie RVG 129848

Molnex 20 mg/ml oplossing voor injectie RVG 129849

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 6.6: 18 januari 2024