

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lunetra 1 mg/ml, oplossing voor infusie
Lunetra 10 mg/ml, oplossing voor infusie
Lunetra 20 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lunetra 1 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 1 mg morfinehydrochloridetrihydraat.
1 zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 75,92 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: 354 mg natrium per 100 ml

Lunetra 10 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg morfinehydrochloridetrihydraat.
1 zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 1.000 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 759 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: 295 mg natrium per 100 ml

Lunetra 20 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 20 mg morfinehydrochloridetrihydraat.
1 zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 2.000 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 1518,4 mg morfine.
Hulpstof met bekend effect: 236 mg natrium per 100 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere oplossing, kleurloos of licht gekleurd, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes. De pH is 3,0-4,0. De osmolaliteit is 270-330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lunetra is geïndiceerd voor de behandeling van hevige acute pijn, kankerpijn en doorbraakpijn bij kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Intraveneuze infusie:	2,5 tot 15 mg toegediend in 4-5 minuten.*
Subcutane infusie:	5-20 mg, meestal 10 mg per keer, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen, voor continue infusie gewoonlijk 10-20 mg/24 uur.
Epiduraal:	eerst 5 mg, indien nodig na een uur 1-2 mg, indien nodig herhaald, meestal tot in totaal 10 mg per dag.

Epidurale infusie:	eerst 3,5 tot 7,5 mg per dag (= 24 uur), indien nodig verhoogd met 1-2 mg per dag.
Intrathecaal:	met een geïmplantiseerd micro-infusiesysteem kan de dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd tot 25 mg (na 40 weken continue behandeling). De dosis morfine kan worden verlaagd wanneer deze intrathecaal wordt toegediend in combinatie met bupivacaïne.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Intraveneuze infusie:	Alleen waar bijzonder snelle intrede van de werking is vereist: 0,05-0,1 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend.
Subcutane infusie:	0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen. Enkelvoudige doses mogen niet hoger dan 10 mg zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van morfine bij neonaten en prematuren zijn niet vastgesteld.

De relatie tussen dosis, werkzaamheid en verdraagbaarheid verschilt sterk per patiënt. Het is daarom belangrijk om de werkzaamheid en verdraagbaarheid regelmatig te beoordelen en de dosering geleidelijk aan te passen aan de behoeften van de patiënt. Er is geen maximale dosis, zolang de bijwerkingen onder controle kunnen worden gehouden.

Ouderen:

Bij oudere patiënten is doorgaans een lagere dosis morfine vereist.

Subcutaan, intraveneus: 2,5-10 mg per keer. Over het algemeen dient voorzichtigheid te worden betracht bij de dosisselectie voor een oudere patiënt, waarbij meestal wordt gestart aan het lagere uiteinde van het dosisbereik met geleidelijke titratie tot het gewenste effect.

*Voorzichtigheid is geboden bij toediening van hoge doses, zoals 10 mg tot 15 mg, aan opioïdnaïeve patiënten.

Voor continue intraveneuze toediening variëren de onderhoudsdoses doorgaans van 0,8 tot 80 mg/uur, hoewel sommige patiënten hogere doses nodig hadden en deze ook hebben gekregen.

Wijze van toediening

Voor de toediening van Lunetra mag de zorgverlener uitsluitend de draagbare infuuspomp Rythmic Ultima of Rythmic Evolution (CE-gecertificeerd) gebruiken. Bij deze draagbare pompen is een gebruiksaanwijzing meegeleverd. Het toebehoren van de pomp voor de toediening van Lunetra is beschreven in rubriek 6.6.

In geval van een slechte circulatie dient langzame intraveneuze toediening plaats te vinden, omdat de werkzame stof subcutaan of intramusculair niet voldoende wordt geabsorbeerd.

Gelijktijdige toediening van morfine via twee verschillende toedieningswegen moet worden vermeden, omdat dit de patiënt blootstelt aan een risico op overdosering als gevolg van de kinetische verschillen tussen de verschillende toedieningswegen.

De intramusculaire toedieningsweg wordt afgeraden, omdat deze pijnlijk is en geen kinetisch voordeel biedt ten opzichte van de subcutane toedieningsweg. Vanwege de pijnlijke aard ervan wordt de subcutane toedieningsweg afgeraden bij kinderen.

Patiëntgecontroleerde analgesie (PCA)**

PCA is bedoeld voor intermitterende of continue parenterale infusie van morfine met door de patiënt gestuurde toediening van nooddoses op een 'indien nodig'-basis, geprogrammeerd in een draagbare pomp. Postoperatief kan de PCA-techniek bestaan uit intermitterende, door de patiënt gestuurde noodbolussen en/of een basisinfusie plus door de patiënt gestuurde nooddoses. PCA wordt i.v. of s.c. gegeven.

Een PCA-pomp voor chronische kankerpijn is geïndiceerd

1. indien orale toediening niet wenselijk is,
2. indien de totale dosis orale morfine hoog is,
3. indien PCA nodig is om een betere therapietrouw te verkrijgen en
4. indien PCA onmiddellijke verlichting van incidentpijn biedt.

Voor patiënten met doorbraakpijn bij kanker ondanks geoptimaliseerd continu gebruik van opioïden, wordt een i.v.-bolus van 20% van de totale dagelijks overeenkomende orale morfinedosering van de achtergrond opioïdbehandeling aanbevolen.

Technisch dient de patiënt zichzelf een nooddosis toe door op een knop te drukken die een programma activeert dat een gecomputeriseerde geneesmiddel-injector in werking stelt die op de infusiepomp is aangesloten. De nooddosis is 25-50% van de continue dosis per uur, met een minimale PCA-bolus van 1 mg morfine. Er is een 'lock-out'-interval (de tijd waarin geen geneesmiddel vrijkomt, ook niet als wordt geprobeerd om het apparaat te activeren) ingeprogrammeerd, dat kan worden ingesteld op intervallen van 5 minuten tot intervallen van 1 uur of 2 uur voor incident- of doorbraakpijn. Patiënten en verantwoordelijke familieleden of de hoofdzorgverlener dienen getraind te zijn in de bediening van de pomp, de vervanging van batterijen en de interpretatie van pompalarmen. Een 24-uurs telefonische hulpdienst en een constant ondersteuningssysteem voor de thuiszorg zijn essentieel voor PCA buiten het ziekenhuis.

****Lokale klinische richtlijnen kunnen afwijken van het bovenstaande.**

Gestoorde nierfunctie

Morfine is een van de opioïden waarvan de dosering in sterke mate wordt beïnvloed door nierfalen. Als gevolg van verminderde renale klaring kan accumulatie van de metabolieten leiden tot ernstige bijwerkingen. Morfinedoses moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met verminderde nierfunctie of nierfalen.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient een verdubbeling van het dosisinterval te worden overwogen. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer morfine wordt gegeven aan patiënten met leverinsufficiëntie.

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 (zie rubriek 4.4).

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Lunetra 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 Lunetra hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen 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 en 4.8).

Behandelingsduur

Lunetra 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, ademhalingsdepressie, acute leveraandoening, agitatie gedurende het effect van alcohol of hypnotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslavend middel. Wees uiterst behoedzaam bij het voorschrijven van dit geneesmiddel.

De dosering dient misschien te worden verlaagd bij:

- bronchiaal astma of in geval van overmatige aanwezigheid van bronchiale secretie,
- cyanose,
- hoofdlletsel,
- hypotensie gepaard gaand met hypovolemie,
- hypothyroïdie,
- lever- en nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2),
- inflammatoire darmziekten en ileus,
- pancreatitis,
- spasme van de galweg of na een operatie aan de galwegen en na operatieve anastomosering,
- spasme van de urineweg,
- coma,
- convulsieve aandoening,
- delirium tremens

Morfine mag niet worden gebruikt bij idiopathische of psychopathologische pijn.

Zie voor de behandeling met MAO-remmers 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 met 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).

Pediatrische patiënten

Ademhalingsdepressie is een risico bij alle kinderen. Neonaten (en met name neonaten die spontaan ademen) kunnen verhoogde gevoeligheid hebben. Gebruik intraveneuze morfine met voorzichtigheid bij kinderen die jonger dan één jaar zijn.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraal slaapapneusyndroom (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 10 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.

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 glucocorticoïden nodig is. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.

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.

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 Lunetra en sedatieve geneesmiddelen, zoals natriumoxybaat, benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Bij gelijktijdig gebruik moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

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

Herhaald gebruik van Lunetra 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 Lunetra 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. Symptomen kunnen tot een minimum worden beperkt door aanpassingen van de dosis of de doseringsvorm en een geleidelijke verlaging van de dosis morfine. Voor meer informatie over geneesmiddelenafhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen (abstinentiesyndroom) en de bijbehorende symptomen, zie rubriek 4.8.

Voor aanvang van de behandeling met Lunetra 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.

Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie

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).

Andere omstandigheden waarin morfine met voorzichtigheid moet worden gebruikt.
Bij snelle intraveneuze toediening van morfine kunnen bijwerkingen vaker optreden.

Lunetra bevat natrium.

Lunetra 1 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 354 mg natrium per 100 ml. Dit komt overeen met 17,7% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

Lunetra 10 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 295 mg natrium per 100 ml. Dit komt overeen met 14,8% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

Lunetra 20 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 236 mg natrium per 100 ml. Dit komt overeen met 11,8% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, of alcohol:

Het gecombineerde gebruik van morfine en sedativa, zoals natriumoxybaat, antihistaminica, anxiolytica, hypnotica, tricyclische antidepressiva en fenothiazine, of alcohol zou het risico op sedatie en ademhalingsdepressie kunnen vergroten.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen, zoals natriumoxybaat, benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, lage bloeddruk, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief dempend effect op het centrale zenuwstelsel. 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 om morfine gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis 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 om patiënten en hun zorgverleners erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder natriumoxybaat, sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazinen, andere kalmerende middelen, spierverslappende middelen, antihypertensiva, gabapentine of pregabaline. 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. Gabapentine kan het analgetische effect van morfine versterken.

Kleine hoeveelheden alcohol kunnen het zwakke respiratoir-depressieve effect van morfine drastisch versterken. De combinatie moet dan ook worden vermeden.

MAO-remmers

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van morfine bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), aangezien deze het effect van morfine (ademhalingsdepressie en hypotensie) kunnen versterken.

Serotoninesyndroom is gemeld bij gelijktijdig gebruik van pethidine en MAO-remmers, en kan dan ook niet worden uitgesloten bij de combinatie van morfine en MAO-remmers.

Rifampicine

In een cross-overonderzoek met 10 gezonde proefpersonen verhoogde rifampicine 600 mg per dag gedurende 13 dagen de klaring van een enkelvoudige orale dosis morfine van 10 mg met 49%, en de analgetische effecten ervan werden geëlimineerd. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk en de klinische relevantie van deze interactie voor parenterale toediening van morfine is niet bekend.

Morfineagonisten/-antagonisten

Gecombineerde morfineagonisten/-antagonisten (zoals buprenorfine, nalbufine, pentazocine) verminderen het analgetische effect door competitieve blokkering van receptoren, wat het risico op ontwenningverschijnselen vergroot. Alternatieve combinaties van pijnstillers moeten worden overwogen.

Cimetidine verhoogt opioïde pijnstilling met verwaarloosbare ademhalingsdepressie.

Nimodipine versterkt de pijnstilling bij kankerpatiënten die regelmatige dosisverhogingen nodig hebben om de pijn onder controle te houden.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Morfine kan het optreden van chromosoomschade in kiemcellen (zie rubriek 5.3) bevorderen. Daarom moeten mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen effectieve anticonceptiemaatregelen treffen.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bij mensen om een potentieel teratogeen risico te evalueren. Morfine passeert de placenta. Uit reproductiestudies met dieren is gebleken dat morfine foetale schade kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend gedurende de zwangerschap. Daarom mogen zwangere patiënten Lunetra uitsluitend krijgen wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Pasgeborenen van moeders die opioïde analgetica kregen tijdens de zwangerschap moeten worden gecontroleerd op tekenen van neonataal abstinentiesyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde middel en ondersteunende zorg.

Langdurig gebruik van morfine tijdens de zwangerschap kan resulteren in een neonatale staat van opioïdontwenning. Morfine kan de duur van de bevalling verlengen of verkorten. Morfine kan ademhalingsdepressie veroorzaken bij de neonat als het tijdens de bevalling wordt toegediend. Zuigelingen van moeders die opioïde analgetica kregen tijdens de late zwangerschap of bevalling moeten worden gecontroleerd op tekenen van ademhalingsdepressie of onttrekkingssyndroom en (indien nodig) worden behandeld met een specifieke opioïdenantagonist.

Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk, waar het hogere concentraties bereikt dan in het plasma van de moeder. Omdat er klinisch relevante concentraties kunnen worden behaald in zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt borstvoeding niet geadviseerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de effecten van fentanyl op mannelijke en 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 heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Morfine kan bijwerkingen veroorzaken zoals sedatie, duizeligheid, sufheid, vermoeidheid, verwardheid, wazig zien en verminderde concentratie, wat het lichamelijk en geestelijk functioneren kan beïnvloeden. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en de ernst is doorgaans het grootst aan het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of wanneer morfine wordt gebruikt in combinatie met andere CZS-dempende middelen (bijv. sedativa, hypnotica, alcohol).

Patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd geen voertuig te besturen of machines te bedienen als zij deze bijwerkingen ervaren of totdat ze er zeker van zijn dat de behandeling niet van invloed is op hun vermogen om dergelijke activiteiten veilig uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

In gebruikelijke doses zijn de meest voorkomende bijwerkingen van opioïde pijnstillers misselijkheid, braken, constipatie, sufheid en verwardheid. Bij langdurig gebruik ontstaat er meestal tolerantie voor deze bijwerkingen (behalve voor constipatie). Sedatie neemt normaal gesproken af na enkele dagen van toediening. Misselijkheid en braken nemen vaak af tijdens langdurig gebruik. Spasmen van de gal- en urinewegen kunnen optreden bij personen die daar gevoelig voor zijn. Het onderdrukkende effect op de ademhaling is dosisafhankelijk en zelden een klinisch probleem. Het risico is het grootst aan het begin van de behandeling of na een dosisverhoging. Gewenning en tolerantie veroorzaken gewoonlijk geen problemen bij de behandeling van hevige kankerpijn. Constipatie kan worden behandeld met toepasselijke laxemiddelen. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

De volgende frequenties zijn de basis voor beoordeling van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie		Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen		Verwardheid Slapeloosheid	Agitatie Euforie Hallucinaties Stemmingswisselingen Dysforie		Geneesmiddel-afhankelijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Sufheid	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Sedatie Hyperhidrose	Convulsies Hypertonie		Allodynie Hyperalgesie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Miose		Wazig zien	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Bradycardie Tachycardie
Bloedvataandoeningen			Plotselinge roodheid van het gezicht	Orthostatische hypotensie	

Tekenen van overdosering zijn 'speldenknop'-pupillen, ademhalingsdepressie, aspiratiepneumonie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen circulatiestoornissen en coma optreden. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.

Behandeling van overdosering:

Respiratoire depressie veroorzaakt door morfine-intoxicatie kan worden omgekeerd met naloxon. 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 toxische dosis voor volwassenen (zonder intreding van tolerantie) ligt meestal in het bereik van 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 agonistische activiteit op met name mu-opioïdreceptoren en wellicht op κ en δ -receptoren. Het analgetische effect is gedeeltelijk toe te schrijven aan veranderde pijnperceptie en gedeeltelijk aan een verhoogde pijndrempel. Het werkt voornamelijk in op het CZS. Het kan ook inwerken op opioïdreceptoren van het gladde spierweefsel en op de uiteinden van sympathische en sensorische neuronen in het perifere zenuwstelsel.

Bijwerkingen als gevolg van interactie op het niveau van de opioïdreceptor zijn ademhalingsdepressie, miose, verminderde gastro-intestinale motiliteit en euforie.

M6G is een hydrofiele metaboliet die 10-60 maal zo krachtig is als morfine. De verhouding M6G-morfine in bloed correleert significant met pijnverlichting.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane toediening

Na subcutane injectie wordt morfine snel in het bloed opgenomen. De piekplasmaconcentratie vindt plaats na ~15 minuten en er kunnen plasmaspiegels worden bereikt die gelijk zijn aan de spiegels die werden behaald met de i.v.-route.

Epidurale en intrathecale toediening

Epidurale en intrathecale morfine wordt snel in de systemische circulatie opgenomen en er kunnen significante plasmaspiegels worden bereikt. Morfine geïnjecteerd in de epiduraalruimte wordt snel opgenomen in de systemische circulatie. De absorptie is zo snel dat de concentratie-tijdprofielen in plasma sterk lijken op de profielen die worden bereikt na intraveneuze toediening. De plasmaconcentratie van morfine piekt 5-10 minuten na spinale toediening.

Piekplasmaconcentraties van 5 tot 50 ng/ml worden bereikt binnen 10 tot 15 minuten na epidurale injectie van 2 tot 14 mg morfine. De maximale concentratie ($C_{\max}$) na algemeen gebruikte therapeutische doses van 2 tot 5 mg heeft een waardebereik tussen 5 en 31 ng/ml.

Intrathecaal toegediende morfine verschijnt veel trager in de systemische circulatie dan epiduraal toegediende morfine: de $C_{\max}$ was net onder 2 ng/ml en 1 ng/ml, wanneer respectievelijk 0,5 mg en 0,25 mg intrathecale morfine werd gegeven. Er was een plateau in het plasmaconcentratieprofiel tussen 1 en 5 uur. De spiegels namen daarna af.

Concentraties cerebrospinale vloeistof

Om toegang te verkrijgen tot opioïdreceptoren in het ruggenmerg moet morfine verscheidene diffusiebarrières passeren, zoals het hersenvlies en neurale weefsels. Ondanks zeer snelle vasculaire opname en hydrofiele eigenschappen dringt morfine zodanig door tot het cerebrospinaal vocht dat de concentraties in lumbaal cerebrospinaal vocht de corresponderende plasmaconcentraties verreweg overstijgen.

Morfineconcentraties in cerebrospinaal vocht die 50 tot 250 maal hoger waren dan de corresponderende plasmaconcentraties zijn gemeld na doses van 2 tot 6 mg postoperatief. De morfinespiegels in cerebrospinaal vocht overstijgen de spiegels in plasma na slechts 15 minuten en blijven wel 20 uur boven 20 ng/ml na de injectie van 2 mg epidurale morfine. Piekconcentraties zijn later, vergeleken met die in plasmaspiegels, en treden 1 tot 4 uur na injectie op. Halfwaardetijden verschillen aanzienlijk tussen patiënten maar bevinden zich, gemiddeld, binnen hetzelfde bereik als de waarden die worden behaald na intraveneuze toediening.

Neonaten hebben een verminderde capaciteit om morfine te metaboliseren. Oudere kinderen zullen waarschijnlijk significant lagere morfine- en metabolietenconcentraties hebben dan volwassenen wanneer ze voor hun gewicht equivalente doses krijgen.

De stofwisseling van morfine zou verstoord kunnen zijn bij patiënten met ernstige chronische leverziekte, zowel kwaadaardig als goedaardig.

Distributie

Vrij morfine verlaat het bloed snel en wordt gedistribueerd door het hele lichaam, maar voornamelijk in de nieren, lever, longen en milt, met lagere concentraties in de hersenen en spieren. Ongeveer 35% bindt aan eiwit. Morfine passeert de bloed-hersenbarrière minder snel dan andere vetoplosbare opioïden zoals diamorfine, maar het is aangetroffen in cerebrospinale vloeistof, net als de zeer polaire metabolieten morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide van morfine.

De dispositie van morfine is dubbelexponentieel met een aanvankelijk snelle distributiefase. Het kennelijke distributievolume dat werd gemeld bij kankerpatiënten varieerde tussen 1,0 en 3,8 l/kg met een gemiddelde van 1,8 l/kg.

Bij oudere patiënten is het distributievolume kleiner, maar de tijd tot maximale concentraties is ongewijzigd.

Biotransformatie

De lever is de belangrijkste locatie waar glucuronidatie van morfine plaatsvindt. De nieren dragen in geringere mate (30%) bij aan glucuronidatie.

Het UDP-glucuronosyltransferase (UGT) iso-enzym UGT2B7, aangetroffen op chromosoom 4, is het belangrijkste morfinemetaboliserende enzym. Morfine wordt ook minder snel gemetaboliseerd door UGT1A8 en UGT2A1. Er worden drie belangrijke metabolieten geproduceerd: normorfine, morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G).

Eliminatie

De metabolieten worden voornamelijk geëlimineerd via de nieren. Na een parenterale dosis wordt ongeveer 90% uitgescheiden in 24 uur, met ongeveer 10% als vrij morfine, 65 tot 70% als geconjugeerd morfine, 1% als normorfine en 3% als normorfineglucuronide. Nierfalen vermindert de uitscheiding van glucuronide meer dan de uitscheiding van morfine.

De eliminatiehalfwaardetijd van morfine is ca. 2 uur en is onafhankelijk van de toedieningsweg of formulering.

Oudere personen kunnen een vertraagde klaring van morfinemetabolieten hebben als gevolg van verminderde renale klaring.

Vanwege verminderde renale klaring kan accumulatie van morfinemetabolieten optreden bij patiënten met nierfalen.

Morfineklaring is verminderd bij patiënten met cirrose, leverkanker en portale hypertensie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn duidelijk positieve bevindingen beschikbaar met betrekking tot mutageniteit, wat indiceert dat morfine een clastogeen effect heeft en dat dit effect ook een invloed uitoefent op kiemcellen. Het kan niet worden uitgesloten dat deze bevindingen ook relevant zijn voor mensen. Langlopend onderzoek bij dieren naar het carcinogeen potentieel van morfine is niet uitgevoerd.

Dieronderzoek duidt op potentiële schade aan het nageslacht tijdens de gehele duur van de zwangerschap (CZS-misvormingen, groeivertraging, testikelatrofie, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedragspatronen, afhankelijkheid). Bovendien had morfine een effect op de vruchtbaarheid van mannelijk nageslacht.

Dieronderzoek heeft verder aangetoond dat morfine schade kan toebrengen aan geslachtsorganen of kiemcellen en door hormoonverstoring een nadelige uitwerking kan hebben op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.

Bij ratten leidde langdurige blootstelling aan morfine tijdens de adolescentie tot blijvende veranderingen in angstachtig gedrag op volwassen leeftijd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar. Na aanbreken van de buitenzak onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De zak in de buitenzak bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Rythmic Bag 100 ml is een transparante polypropyleen infuuszak met een polypropyleen buisje met haakse connector en een naaldloze luer lock-kraan van polycarbonaat met polypropyleen slang. De Rythmic Bag 100 ml is voorzien van een RFID-label (Radio Frequency Identification) dat compatibel is met Rythmic-pompen die RFID-labels kunnen uitlezen voor geneesmiddelidentificatie. De infuuszak is omwikkeld met een buitenzak. Tussen de infuuszak en de omwikkeling bevindt zich een zuurstofabsorberend sachet. Eén infuuszak in een buitenzak is in een kartonnen buitendoos verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De Rythmic-toedieningsset (genaamd de Luer Set for Rythmic Bag), die uitsluitend in combinatie met de draagbare infuuspomp Rythmic Ultima of Rythmic Evolution wordt gebruikt, is geschikt voor toediening van Lunetra.

De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op abnormale deeltjes of overmatige kleuring. Alleen een heldere, kleurloze of lichtgekleurde oplossing die vrijwel vrij is van zichtbare deeltjes mag worden gebruikt.

Verwijdering van lucht nadat het apparaat op de zak is aangesloten:

Houd de zak met de poort naar boven gericht, zodat luchtbelllen zich onder de poort verzamelen. Knijp vervolgens voorzichtig met één hand in de zak om de luchtbelllen uit de zak in de lijn te laten stromen. Blijf indien nodig in de zak knijpen om de lijn te vullen, totdat de vloeistof het uiteinde van de lijn bereikt (de blauwe dop).

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

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

Lunetra 1 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 135010
Lunetra 10 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 135012
Lunetra 20 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 135013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 augustus 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST