

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie:
Elke ml oplossing voor injectie bevat 10 mg morfinehydrochloride.

Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie:
Elke ml oplossing voor injectie bevat 20 mg morfinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing voor injectie is helder en (nagenoeg) kleurloos. De pH is 2.7 - 4.0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij acute hevige pijn en bij chronische hevige pijn, met name in het terminale stadium van een ziekte.
Premedicatie voor anesthesie en analgeticum tijdens anesthesie.
Bij pijn ten gevolge van acuut myocard-infarct.
Bij dyspnoe en longoedeem ten gevolge van linkerventrikel decompensatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Acute en chronische hevige pijn

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 10

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).

Voor epidurale en intrathecale toediening kan in alle verhoudingen verdund worden met 0,9 % NaCl voor injectie. De pH van de uiteindelijk toe te dienen injectie moet niet lager zijn dan 4,0.

Asthma cardiale

Intraveneus

5 - 10 mg.

Voor patiënten bij wie aangepaste doseringen noodzakelijk zijn, zie rubriek 4.4.

Doelen en stopzetting van de behandeling

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

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 CF mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

- Acute ademhalingsdepressie, astma bronchiale, chronisch obstructieve longziekten, overmatige aanwezigheid van bronchussecreet, cyanose.
- Hersentrauma, verhoogde intracraniale druk, delirium tremens, coma, convulsieve aandoeningen.
- Ileusverschijnselen, galkoliek, na galwegoperaties, na chirurgische anastomose.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 10

- Gelijktijdig gebruik van een MAO-remmer of gebruik van een MAO-remmer korter dan 2 weken geleden.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 10

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 CF kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van Morfine HCl CF kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder – OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Morfine HCl CF 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 CF 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 CF 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 CF 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).

Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelanemie (SCD)

Vanwege een mogelijk verband tussen ACS en morfinegebruik bij SCD-patiënten die tijdens een

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 10

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

Verminderde productie van geslachtshormonen en verhoogde productie van prolactine

Langdurig gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met een verminderde productie van geslachtshormonen en een verhoogde productie van prolactine. Symptomen zijn onder andere verminderd libido, erectiestoornis en amenorroe.

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 minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 10

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.

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).

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmertherapie is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom die behandeld werden met morfine. Deze interactie kan gerelateerd zijn aan verminderde gastro-intestinale motiliteit en gelden voor andere opioïden. De klinische relevantie is niet bekend, maar gegevens duiden op de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van P2Y12-remmers bij patiënten die gelijktijdig morfine en een P2Y12-remmer krijgen toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met acuut coronair syndroom, bij wie morfine niet achterwege kan worden gelaten en bij wie snelle P2Y12-remming cruciaal wordt geacht, kan gebruik van een parenterale P2Y12-remmer worden overwogen.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 10

Het gebruik van morfine tijdens de lactatie wordt ontraden.

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

Het gebruik van morfine kan duizeligheid, sedatie en verminderde motorische activiteit veroorzaken. Derhalve dienen ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Door het voornamelijk remmend effect van morfine op het centrale zenuwstelsel kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen: sedering, misselijkheid, braken, hoestdemping, ademhalingsdepressie, stemmingsveranderingen, hallucinaties, verwardheid, zweten (hyperhidrose), droge mond, visusstoornissen zoals miosis en dubbelzien, hypothermie en, bij hogere doses, verminderde geestelijke en motorische activiteit. De stimulerende werking van het middel op het centraal zenuwstelsel veroorzaakt soms dysforie of nachtmerries.

Door spasmen van maagdarmlkanaal, galwegen en sfincter: obstipatie, urineretentie en galkoliek.

Door verminderde uterusmobiliteit kan de partusduur verlengd worden.

Door stimulatie van de histamine-afgifte door morfine: urticaria en pruritus. Zelden zijn allergische huidreacties gemeld.

Na intraveneuze toediening zijn anafylactische reacties gerapporteerd.

Verder zijn gemeld oligurie door versterkte afgifte van ADH, bronchoconstrictie, zweten, vasodilatatie, orthostatische hypotensie (duizeligheid) en bradycardie.

Na langdurig gebruik ontstaat gewenning, echter niet aan obstipatie en miosis, en kan addictie optreden; abstinentieverschijnselen ontstaan bij het staken van de toediening. Allodynie en opioïd geïnduceerde hyperalgesie (zie rubriek 4.4) kan voorkomen, met name bij hoge doseringen.

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

Bijwerkingen waarvan frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Centraleslaapapneusyndroom, pancreatitis, spasme van de Oddi-sfincter en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet of als opioïdantagonisten worden toegediend, of kan soms optreden tussen doses. Voor behandeling, zie rubriek 4.4.

Fysiologische ontwenningverschijnselen 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.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Morfine HCl CF 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 10

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: opioïden, ATC-code: N02AA01.

Morfine behoort tot de groep van de opioïde analgetica. Morfine geldt als het prototype van deze groep.

Het middel oefent zijn werking uit door de specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel te bezetten, waardoor de pijnperceptie en de emotionele respons op de pijn verandert.

Toedieningsweg	Maximale analgesie binnen	Werkingsduur
Subcutaan	50 – 90 minuten	tot 7 uur
Intramusculair	30 – 60 minuten	tot 7 uur
Intraveneus	20 minuten	tot 7 uur
Epiduraal (enkele dosis)	6 – 30 minuten	16 – 24 uur
Intrathecaal (enkele dosis 0,2 – 1 mg)		tot 24 uur

Herhaalde intrathecale toediening wordt ontraden. Indien meer morfine nodig is, moeten andere toedieningswegen worden gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane en intramusculaire toediening is de absorptie goed.

Distributie

Na parenterale toediening wordt morfine over het gehele lichaam gedistribueerd, echter voornamelijk in de nieren, lever, longen en milt en, met lagere concentraties, in de hersenen en spieren. Morfine

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50836	
Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 10

passeert de placenta en sporen komen ook voor in moedermelk en zweet. Morfine is voor ongeveer 35 % gebonden aan eiwitten in plasma.

Biotransformatie

Morfine wordt voor 54 – 74 % in de lever omgezet in het inactieve morfine-3-glucuronide, voor 1 – 4,7 % in het actieve morfine-6-glucuronide en in een aantal andere metabolieten.

Eliminatie

Met de urine wordt in 24 uur 90 % uitgescheiden en kleine hoeveelheden zijn tot 48 uur na toediening aantoonbaar.

Na intraveneuze toediening wordt 7,2 % in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 10 % van een dosis morfine wordt via de gal met de feces uitgescheiden.

Er zijn aanwijzingen dat er een enterohepatische kringloop optreedt.

De plasma eliminatie halfwaardetijd van morfine-3-glucuronide bedraagt ongeveer 3 uur en is bij renale insufficiëntie verlengd tot 41 – 141 uur. Morfine-6-glucuronide passeert de bloed-liquor barrière. In dierproeven is een veel sterkere analgetische werking aangetoond dan van morfine. Bij nierfunctiestoornis bedraagt de plasma halfwaardetijd van het 6-glucuronide bij benadering 89 – 136 uur.

Na intraveneuze toediening bij patiënten met nierfunctiestoornis is een accumulatie van het 3- en het 6-glucuronide in plasma aangetoond met concentraties die veel hoger zijn dan die van morfine in plasma.

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

Natriumchloride
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie</i>	RVG 50836	
<i>Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie</i>	RVG 21390	
morfinehydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 10

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen ampul à 1, 2, 3, 5 of 10 ml injectievloeistof. Een kartonnen vouwdoos bevat 1, 2, 5, 10, 25, 50 of 100 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie:
RVG 50836

Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie:
RVG 21390

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

Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992.
Datum van laatste hernieuwing: 31 december 2012.

Morfine HCl CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 1997.
Datum van laatste hernieuwing: 28 oktober 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 17 oktober 2023.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2023	Authorisation	Disk: NB	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------