

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte
Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte
Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte
Morfine HCl retard CF 100 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: 1 tablet bevat 10 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 7,59 mg morfine
30 mg: 1 tablet bevat 30 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 22,78 mg morfine
60 mg: 1 tablet bevat 60 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 45,55 mg morfine
100 mg: 1 tablet bevat 100 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 75,92 mg morfine

Hulpstoffen met bekend effect:

10 mg: lactosemonohydraat 8 mg per tablet
30 mg: lactosemonohydraat 24,74 mg per tablet
60 mg: lactosemonohydraat 49,48 mg per tablet
kleurstof zonnegeel FCF (E110) 0,00128 mg per tablet
100 mg: lactosemonohydraat 82,20 mg per tablet
kleurstof zonnegeel FCF (E110) 0,0332 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

10 mg: witte tabletten, rond en biconvex
30 mg: blauw-groene tabletten, rond en biconvex
60 mg: gele tabletten, rond en biconvex
100 mg: geel-oranje tabletten, rond en biconvex

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 14

Langdurige verlichting van ernstige tot zeer ernstige pijn (zoals pijn als gevolg van kanker) die niet reageert op andere analgetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling wordt ingesteld middels titratie m.b.v. een formulering van morfine waaruit de stof direct vrijkomt (tabletten of oplossing) tot een dosering morfine, die de pijn voldoende onder controle brengt. Daarna wordt de patiënt overgezet op de gelijke dagelijkse dosis Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte.

Doorbraakpijn dient behandeld te worden met een formulering van morfine waaruit de stof direct vrijkomt.

Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte dienen gebruikt te worden met tussenpozen van 12 uur. De dosis moet aangepast worden aan de ernst van de pijn, de leeftijd van de patiënt en de voorgeschiedenis betreffende de behoefte aan pijnstilling.

Dosering

Pediatrische patiënten

Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Het gebruik is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

Een patiënt met ernstige pijn begint onder normale omstandigheden met 10-30 mg morfinehydrochloride iedere 12 uur. Patiënten met een laag lichaamsgewicht (gewicht minder dan 70 kg) hebben een lagere aanvangsdosis nodig.

Toename van de ernst van de pijn zal leiden tot een toename van de dosis morfine. De juiste dosis voor iedere, afzonderlijke patiënt is die dosis die in staat is de pijn onder controle te brengen zonder, of met verdraagbare bijwerkingen voor een volledige periode van 12 uur.

In het algemeen is de hoeveelheid van 200 mg bedoeld voor het verminderen van in het bijzonder pijn als gevolg van kanker in patiënten die morfine goed verdragen en die een dagelijkse dosis morfine nodig hebben van meer dan 200 mg.

Patiënten die Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte krijgen in plaats van parenteraal toegediende morfine, dienen voorzichtig behandeld te worden, gebaseerd op de individueel verschillende gevoeligheid. Dit houdt in dat hun dagelijkse dosisbehoefte niet overschat moet worden.

Ouderen en patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie

Bij ouderen en in patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie is voorzichtigheid geboden en dient de aanvangsdosis verlaagd te worden.

Wijze van toediening

De tabletten dienen heel, met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte mogen voor toediening niet gedeeld of opgelost worden. Het oplossen of delen van de tabletten met verlengde afgifte leidt tot beschadiging van het

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 14

mechanisme voor verlengde afgifte, hetgeen kan leiden tot een snelle vrijgifte van morfine met mogelijk aanzienlijke bijwerkingen als gevolg tot een fatale dosis morfine.

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met Morfine HCl retard 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 retard CF hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur

Morfine HCl retard CF mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Respiratoire depressie
- Stagnatie van de mucussecretie van de luchtwegen
- Obstructieve luchtwegaandoening
- Convulsieve aandoeningen of hoofdletsel
- Paralytische ileus
- "Acuut abdomen" of vertraagde maaglediging
- Acute leveraandoeningen
- Geagiteerde toestand in patiënten, die gevoelig zijn voor alcohol of hypnotica
- Kinderen jonger dan 1 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het belangrijkste risico van overdadig gebruik van opiaten is ademhalingsdepressie.

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en patiënten met:

- verminderde ademhalingsfunctie
- verminderde lever- en/of nierfunctie
- hartfalen
- afhankelijkheid van opiaten
- een verhoogde intracraniale druk
- hypotensie met hypovolemie
- stoornissen in het bewustzijn
- aandoeningen van de galwegen
- koliek van de gal- of urinewegen
- pancreatitis

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 14

- obstructieve en inflammatoire aandoeningen van de dikke darm
- prostaathypertrofie
- feochromocytoom (tumor van de bijniermerg).

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.

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

Opioid 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.

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

Gelijktijdig gebruik van Morfine HCl retard CF en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kunnen leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk is. Als er een beslissing wordt genomen om Morfine HCl retard CF samen met kalmerende geneesmiddelen voor te

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 14

schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Risico van gelijktijdig gebruik met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Van MAO-remmers is bekend dat ze een interactie vertonen met bepaalde narcotische opioïde analgetica (met name pethidine) die CZS-excitatie of depressie produceren met hyper- of hypotensieve crisis (zie rubriek 4.5).

Orale P2Y12-trombocytenuitremmertherapie

Binnen de eerste dag van gelijktijdige behandeling met een P2Y12-remmer en morfine is een verminderde werkzaamheid van de behandeling met de P2Y12-remmer waargenomen (zie rubriek 4.5).

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

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

Herhaald gebruik van Morfine HCl retard CF kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïde 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 retard 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 retard 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.

Terechte toediening aan patiënten met chronische pijn vermindert het risico op fysieke en psychische afhankelijkheid. Kruistolerantie met andere opiaten treedt op.

Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten. 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.

Onthoudingsverschijnselen kunnen zich openbaren wanneer de toediening van opiaten plotseling wordt gestopt of bij toediening van opiaat-antagonisten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 14

De tabletten moeten niet worden opgelost en moeten niet parenteraal worden toegediend. Dergelijk gebruik leidt tot ernstige, potentieel fatale bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie, necrose van lokaal weefsel en granulomateuze ontsteking van organen (met name de longen).

Gebruik niet aanbevolen

Gelijktijdig gebruik van alcohol en Morfine HCl retard CF kan het optreden van bijwerkingen van Morfine HCl retard CF doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Seksueel actieve mannen en vrouwen van vruchtbare leeftijd dienen alleen morfine te krijgen wanneer effectieve contraconceptie wordt gebruikt, in verband met de mutagene eigenschappen van morfine (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of partus, noch pre-operatief of binnen 24 uur post-operatief.

24 uur vóór een chordotomie of andere pijnstillende chirurgie moeten patiënten worden overgeschakeld op een onmiddellijk vrijkomend, meer controleerbaar analgeticum. In het geval van verdere behandeling met morfine met verlengde afgifte na de procedure, moet de dosis worden aangepast.

Bij het optreden of vermoeden van paralytische ileus dient het gebruik van Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte onmiddellijk afgebroken te worden.

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.

Dosistitratie

Een vermindering van de dosis wordt aangeraden in ouderen, bij hypothyreoïdie en bij patiënten met een significant verminderde nier- of leverfunctie.

Het is van belang dat patiënten, wanneer ze eenmaal ingesteld zijn op een effectieve dosis van een bepaald opiaat, niet overgezet moeten worden op andere morfinepreparaten met vertraagde, gereguleerde of gecontroleerde afgifte of op andere narcotische analgetica zonder het opnieuw optitreren en beoordelen van de patiënt. Anders kan een voortdurende pijnstilling niet verzekerd worden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Morfine HCl retard CF 60 en 100 mg, tabletten met verlengde afgifte bevatten de kleurstof zonnegeel FCF (E110). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken, waaronder astma.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 100 mg, tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941 RVG 22942 RVG 22943 RVG 22944	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		
		1.3.1.1 / 7 van 14

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Morfine HCl retard CF versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Bewustzijnsverminderende effecten

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, inclusief

- algemene anesthetica
- fenothiazines of andere tranquillizers
- hypnotica en sedativen zoals benzodiazepines of gerelateerde drugs
- neuroleptica
- antidepressiva
- spierrelaxantia
- antihypertensiva
- anti-emetica
- antihistamines
- andere opiaten
- gabapentine of pregabaline
- 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.

- De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Morfine HCl retard CF versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

In geval van mogelijk misbruik moeten patiënten gewaarschuwd worden dat gelijktijdig alcoholmisbruik en ook ongecontroleerde combinatie met andere CZS-dempende geneesmiddelen kan leiden tot ademhalingsdepressie met mogelijk dodelijke afloop.

De effecten van Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte worden beïnvloed door

- antacida. Gelijktijdige toediening van antacida kan leiden tot een snellere vrijgifte van morfine dan verwacht. Het innemen van beide geneesmiddelen dient daarom gescheiden te worden door een periode van tenminste 2 uur.
- cimetidine remt het metabolisme van morfine en kan daardoor de effecten potentiëren.
- van monoamine oxidase inhibitoren (MAO-remmers) is bekend dat zij een interactie vertonen met bepaalde opioïde analgetica, hetgeen leidt tot excitatie of onderdrukking van het centraal zenuwstelsel met een hyper- of hypotensieve crisis. Serotonerg syndroom is gemeld bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pethidine en MAO-remmers en kan daarom niet worden uitgesloten met de combinatie van morfine en MAO-remmers. Gelijktijdige toediening van MAO-remmers of toediening binnen twee weken na stopzetting van MAO-remmers moet worden vermeden of met bijzondere voorzichtigheid worden gegeven.
- rifampicine induceert het metabolisme van oraal toegediend morfine in hoge mate en daarom kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.
- clomipramine en amitriptyline versterken het analgetische effect van morfine, wat gedeeltelijk het gevolg kan zijn van een verhoogde biologische beschikbaarheid.
- anticholinergica kunnen opioïde bijwerkingen zoals constipatie, droge mond of problemen met urineren verhogen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 14

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenuitremmertherapie 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.

Combinatie met morfine-agonisten of -antagonisten (buprenorfine, nalbuphine, pentazocine) is gecontra-indiceerd omdat competitieve receptorblokkers een vermindering van het analgetisch effect kunnen veroorzaken met het risico op het optreden van onthoudingsverschijnselen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van morfine bij zwangere vrouwen om het teratogene effect te kunnen beoordelen. Een mogelijk verband met verhoogde incidentie van hernia is gerapporteerd. Morfine passeert de placentabarrière. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat morfine schade kan toebrengen aan het nageslacht gedurende de hele zwangerschapsduur (zie rubriek 5.3). Morfine mag daarom alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap, als de baten voor de moeder duidelijk zwaarder wegen dan de risico's voor het kind. Andere therapeutische opties moeten eerst worden overwogen. Seksueel actieve mannen en vrouwen van vruchtbare leeftijd dienen alleen morfine te krijgen wanneer effectieve contraconceptie wordt gebruikt, in verband met de mutagene eigenschappen van morfine.

De toediening van morfine wordt niet aangeraden tijdens de partus vanwege het risico op neonatale ademhalingsdepressie.

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

Toediening aan zogende moeders wordt niet aanbevolen omdat morfine wordt uitgescheiden in moedermelk. Onthoudingsverschijnselen kunnen optreden bij pasgeborenen waarvan de moeder chronisch behandeld wordt met morfine.

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 gebruiken

Morfine heeft een zeer sterke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Morfine kan de oplettendheid veranderen, de concentratie en de vaardigheid om op een goede manier te reageren beïnvloeden, zodat het vermogen actief aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen verminderd kan zijn of niet meer aanwezig is.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 14

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens ernst en frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($<1/10.000$)

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

De meest voorkomende bijwerkingen zijn nausea, braken, constipatie, miose en slaperigheid.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reacties

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van ontoereikende ADH-secretie (SIADH; leidend symptoom: hyponatraemie)

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, slaapstoornissen

Soms: agitatie, euforie, stemmingswisselingen, hallucinaties

Zelden: insomnie

Niet bekend: cognitieve stoornissen, afhankelijkheid, dysforie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, myoclonus

Soms: convulsies, paraesthesia, syncope, verhoogde spiertonus. Overdosering kan leiden tot ademhalingsdepressie

Zeer zelden: tremor

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

Oogaandoeningen

Soms: visuele stoornissen, wazig zien, diplopie, nystagmus

Niet bekend: miose

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: duizeligheid

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties, verhoogde of verlaagde hartslag

Bloedvataandoeningen

Soms: verhoging of verlaging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: longoedeem, bronchospasme, ademhalingsdepressie

Zelden: astma-aanvallen in de daarvoor gevoelige patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 14

Niet bekend: centrale slaapapneu syndroom

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea, constipatie

Vaak: buikpijn, anorexia, droge mond, braken

Soms: ileus, dysgeusie, dyspepsie, koliek

Zelden: verhoogde pancreasenzymen, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen, galwegspasmen

Niet bekend: spasme van de Oddi

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: flush

Soms: urticaria, pruritus

Zeer zelden: exantheem

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: problemen bij het plassen, spasmen van de urineweg

Zelden: nierkoliek

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: amenorrhoe, verminderd libido, erectiele dysfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid, malaise

Soms: perifeer oedeem (reversibel na stoppen van de behandeling), algemene asthenie tot syncope, koud gevoel

Zeer zelden: koude rillingen

Niet bekend: tolerantieontwikkeling, abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom), neonatale ontweningsverschijnselen

Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

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

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

Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelafhankelijkheid treedt vaak "craving" op.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
Morfine HCl retard CF 100 mg , tabletten met verlengde afgifte		RVG 22944
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 14

In geval van nausea en braken bij gebruik van Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte, kunnen deze indien nodig gecombineerd worden met een anti-emiticum. Constipatie kan behandeld worden met geschikte laxantia.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Verschijnselen van morfine-intoxicatie en overdosering zijn slaperigheid, slaperigheid tot verdoving en coma, vernauwde pupillen, ademhalingsdepressie, bradycardie en hypotensie. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen. In ernstige gevallen kan falen van de algemene circulatie en verdieping van coma met een fatale afloop optreden. Daarbij werden waargenomen: aspiratiepneumonie, tachycardie, vertigo, daling van de lichaamstemperatuur, ontspanning van de skeletspieren. In kinderen werden algehele convulsies waargenomen. Rhabdomyolyse en nierfalen als gevolg van een overdosis opioïden zijn gemeld.

Behandeling

In de eerste plaats moet aandacht geschonken worden aan het verkrijgen van vrije luchtwegen en het instellen van geforceerde of gecontroleerde ademhaling. In het geval van een ernstige overdosering wordt intraveneuze toediening van naloxon aanbevolen. De infusiesnelheid kan worden afgeleid van de eerder toegediende bolusdoses en dient in overeenstemming te zijn met de reactie van de patiënt. Echter, aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, dient de patiënt nauwkeurig gevolgd te worden totdat de spontane ademhaling betrouwbaar hersteld is. Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte geven voortdurend morfine af en voegen morfine toe aan de hoeveelheid in het lichaam over een periode tot 12 uur na de inname en de behandeling van de morfine-overdosering dient daaraan aangepast te worden. Naloxon dient niet toegediend te worden bij afwezigheid van een klinisch relevante onderdrukking van de ademhaling of de algemene circulatie als gevolg van een overdosering met morfine. Naloxon dient voorzichtig te worden toegediend aan personen waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij fysiek afhankelijk zijn van morfine. In die gevallen kan een plotselinge of volledige blokkade van de effecten van opiaten leiden tot acute onthoudingsverschijnselen. Maaglediging kan noodzakelijk zijn, omdat dit het verwijderen van nog niet opgenomen geneesmiddel ten goede komt, tot 4 uur nadat een tablet met verlengde afgifte is ingenomen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: opioïden

ATC-code: N02AA01

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte Morfine HCl retard CF 100 mg, tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941 RVG 22942 RVG 22943 RVG 22944	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		
		1.3.1.1 / 12 van 14

Morfine is een agonist voor de opiaat-receptoren in het centrale zenuwstelsel, in het bijzonder voor de μ -receptoren en in mindere mate voor de κ -receptoren. Van μ -receptoren wordt aangenomen dat zij betrokken zijn bij supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie en euforie en van de κ -receptoren dat zij betrokken zijn bij spinale analgesie, mirose en sedatie. Morfine heeft ook een rechtstreeks effect op de zenuwknopen in de darmwand, hetgeen leidt tot obstipatie.

In oudere patiënten is het analgetisch effect van morfine sterker.

Andere effecten van morfine op het centrale zenuwstelsel zijn nausea, braken en het vrijzetten van ADH.

De onderdrukking van de ademhaling door morfine kan leiden tot respiratoire insufficiëntie in patiënten met een verminderde ademhalingscapaciteit als gevolg van longziekten of als gevolg van het gebruik van andere geneesmiddelen.

De effecten van morfine kunnen versterkt zijn in patiënten met encefalitis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Morfine wordt na orale toediening goed opgenomen en ondergaat een uitgebreid en variabel first-pass metabolisme in de lever.

De biologische beschikbaarheid van morfine is 30%, met een range tussen 10% en 50%. In patiënten met leverkanker kan de biologische beschikbaarheid verhoogd zijn. Morfinekinetiek is lineair als functie van de dosis.

In Morfine HCl retard CF tabletten met verlengde afgifte is morfinehydrochloride aanwezig in de vorm van een verlengde afgifte-systeem, hetgeen het doseringsinterval verlengt tot 12 uur, in tegenstelling tot toedieningsvormen zonder verlengde afgifte, die een doseringsinterval hebben van 4 tot 6 uur.

Als gevolg van voedselinname neemt de waarde van T_{max} toe van 2,4 uur (na vasten) tot 3,4 uur.

Morfine passeert de placentabarière en wordt uitgescheiden in moedermelk.

Biotransformatie

Een grote hoeveelheid van de actieve stof wordt omgezet in glucuronides, die enterohepatische hercirculatie ondergaan.

Eliminatie

De uitscheiding van morfine, waarvan 90% wordt uitgescheiden als metabolieten (morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide), gebeurt hoofdzakelijk via de nieren en slechts voor een klein gedeelte via de gal. Morfine-6-glucuronide is farmacologisch actiever dan morfine.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn duidelijke aanwijzingen voor mutageniciteit, wat aangeeft dat morfine een clastogeen effect heeft en dit effect ook in embryonale cellen uitoefent. Om deze reden moet morfine gezien worden als een mutagene stof; het moet aangenomen worden dat een dergelijk effect in mensen bestaat. Morfine moet alleen gebruikt worden als veilige contraceptieve maatregelen zijn getroffen.

Langdurende dierstudies naar het carcinogene potentieel van morfine zijn niet uitgevoerd. Enige studies geven aan dat morfine de groei van tumoren kan bevorderen.

In dierexperimenten vertoonde morfine teratogene eigenschappen en afwijkingen in het zich ontwikkelende organisme, terwijl gegevens in de mens geen aanwijzing geven voor misvormingen of foetaaltoxische effecten van morfine.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Morfine HCl retard CF 10 mg , tabletten met verlengde afgifte	AT/H/0103/001-4 RVG 22941	
Morfine HCl retard CF 30 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22942	
Morfine HCl retard CF 60 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 22943	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 13 van 14

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- 10 mg: Lactosemonohydraat, polyacrylaatdispersie 30%, methacrylzuurethylacrylaat-copolymeer (1:1), ammoniummethacrylaatcopolymeer type B, hypromellose 4000, magnesiumstearaat, macrogol 6000, talk, titaandioxide (E 171), hypromellose 5, colloïdaal watervrij silica.
- 30 mg: Lactosemonohydraat, polyacrylaatdispersie 30%, methacrylzuurethylacrylaat-copolymeer (1:1), ammoniummethacrylaatcopolymeer type B, hypromellose 4000, magnesiumstearaat, macrogol 6000, talk, titaandioxide (E 171), hypromellose 5, indigotine (E 132), chinolinegeel (E 104).
- 60 mg: Lactosemonohydraat, polyacrylaatdispersie 30%, methacrylzuurethylacrylaat-copolymeer (1:1), ammoniummethacrylaatcopolymeer type B, hypromellose 4000, magnesiumstearaat, macrogol 6000, talk, titaandioxide (E 171), hypromellose 5, chinolinegeel (E 104), zonnegeel FCF (E 110).
- 100 mg: Lactosemonohydraat, polyacrylaatdispersie 30%, methacrylzuurethylacrylaat-copolymeer (1:1), ammoniummethacrylaatcopolymeer type B, hypromellose 4000, magnesiumstearaat, macrogol 6000, talk, titaandioxide (E 171), hypromellose 5, chinolinegeel (E 104), zonnegeel FCF (E 110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

10 mg: 3 jaar

30 mg, 60 mg, 100 mg: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 14, 20, 30, 50, 60, 100 en 100x1 (ziekenhuisverpakking) tabletten in PVC/Al-blisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte</i> <i>Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte</i> <i>Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte</i> <i>Morfine HCl retard CF 100 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	AT/H/0103/001-4 RVG 22941 RVG 22942 RVG 22943 RVG 22944	
morphine hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		
		1.3.1.1 / 14 van 14

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 22941, Morfine HCl retard CF 10 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 22942, Morfine HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 22943, Morfine HCl retard CF 60 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 22944, Morfine HCl retard CF 100 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 1998
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 2 mei 2024.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-03	Authorisation	Case Manager: NB	Rev. 12.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	------------------	-----------	--------------