

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Morfinehydrochloride 3-water 5 mg = 10 ml, oplossing voor infusie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per ampul van 10 ml: Morfinehydrochloride 3-water 5 mg. De oplossing heeft een concentratie van 0,5 mg/ml morfine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor infusie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Morfine epiduraal of intrathecaal toegediend is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij:

- Chronische hevige pijn die behandeling met een opioïd noodzakelijk maakt
- Acute hevige pijn, onder andere postoperatief en bij acuut coronair syndroom

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Acute hevige pijn:

Epiduraal (hydrochloride-3 water): volwassenen aanvankelijk 5 mg, zo nodig na 1 uur 1-2 mg, zo nodig herhalen, gewoonlijk max. 10 mg per dag.

Intrathecaal (hydrochloride-3 water): volwassenen 0.2-1 mg 1x per dag, bij voorkeur niet herhaald aanprikken vanwege het risico op het optreden van sepsis; bij een geïmplanteerd micro-infusiesysteem kan de dagdosis langzaam oplopen tot 25 mg (na 40 weken continue behandeling).

Volwassenen

Chronische hevige pijn:

Epiduraal: volwassenen aanvankelijk 5 mg, zo nodig na 1 uur 1-2 mg, zo nodig herhalen, gewoonlijk max. 10 mg per dag.

Epiduraal als infusie: volwassenen aanvankelijk 2-4 mg per 24 uur, zo nodig verhogen met 1-2 mg per dag, in ernstige gevallen tot 30 mg per dag.

Intrathecaal: volwassenen 0.2-1 mg 1x per dag, bij voorkeur niet herhaald aanprikken vanwege het risico op het optreden van sepsis; bij een geïmplanteerd micro-infusiesysteem kan de dagdosis langzaam oplopen tot 25 mg (na 40 weken continue behandeling).

De veiligheid en werkzaamheid van morfine epiduraal/intrathecaal bij kinderen is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Epiduraal of intrathecaal als injectie of infusie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Acute ademhalingsdepressie
- Cyanose
- Hersentrauma
- Verhoogde intracraniale druk
- Coma
- Ileus
- Infecties
- Sepsis
- Bacteriëmie
- Ernstige bloeding
- Verhoogde bleedingsneiging door stoornissen in de bloedstolling of therapeutisch gebruik van anticoagulantia
- Hoge druk in het centraal zenuwstelsel
- Wervelmetastasen met epidurale uitbreiding
- Ziekten van de wervelkolom die punctie onmogelijk maken
- Uitgebreide infecties in de buurt van de insteekopening

Bovendien bij intrathecale toediening:

- Ziekten van het cerebrospinale systeem
- Pernicieuze anemie met symptomen die wijzen op aantasting van het ruggenmerg

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- Astma/COPD, opioïden hebben een dosisafhankelijk dempend effect op de ademhaling, bij patiënten met astma of COPD leidt dit sneller tot ademhalingsproblemen. Morfine kan bovendien bronchoconstrictie geven
- Slaapapneu, opioïden kunnen zowel centrale als obstructieve slaapapneu induceren of versterken. Het gebruik van een CPAP-apparaat (continuous positive airway pressure) kan mogelijk minder effectief zijn tijdens het gebruik van opioïden
- Hartfalen, opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken. Bij patiënten met (ernstig) hartfalen en oudere patiënten is dit risico hoger. Advies: Waarschuw de patiënt voor het mogelijk optreden van orthostatische hypotensie (symptomen zijn duizeligheid, zwart voor de ogen, flauwvallen)
- Prostaathyperplasie, opioïden kunnen urineretentie veroorzaken
- Leverfunctiestoornissen, omdat opioïden worden gemetaboliseerd in de lever
- Acuut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren

Verder is voorzichtigheid geboden bij onbehandeld myxoedeem (in verband met een verhoogd risico op ademhalingsdepressie), cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, galblaasaandoeningen of galstenen en recente operatie aan het maagdarmkanaal.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Lopinavir en ritonavir

Lopinavir en ritonavir kunnen het metabolisme van morfine versnellen.

Partiële agonisten/ antagonist van opioïden

Bij toevoeging van een partiële agonist/antagonist, waaronder ook het ontwenningmiddel nalmeleen, kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. De combinatie moet worden vermeden. In geval van buprenorfinepleister kan het omgekeerde wel: een opioïdagonist kan worden toegevoegd aan een buprenorfinepleister bij chronische hevige pijn.

Naloxon en naltrexon zijn antagonist van opioïden; bij combinatie kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. Toevoeging van naloxon of naltrexon aan een opioïd wordt ontraden, tenzij naloxon of naltrexon bewust wordt toegepast als antidotum bij overdosering van een opioïd. Andersom kan bij toevoeging van een opioïd aan naloxon of naltrexon acute ademnood optreden.

Alcohol en andere centraal-depressieve stoffen

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Morfine passeert de placenta. Beperkte ervaring met opioïden tijdens het begin van de zwangerschap wijst niet op een toename van aangeboren afwijkingen. Bij langdurig gebruik tijdens het derde trimester kunnen onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene optreden. Gebruik vlak voor of tijdens de bevalling kan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken. Opioïden kunnen worden gebruikt tijdens de zwangerschap, maar alleen op strikte indicatie, kortdurend en in de laagst mogelijke dosering.

Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens het geven van borstvoeding kan bij neonaten en prematuren cumulatie optreden door een verminderde klaring. Hierdoor kunnen ademhalingsdepressie en centrale effecten bij de zuigeling optreden. Morfine kan eveneens, door een remmend effect op de afgifte van oxytocine in de hersenen, de toeschietreflex verminderen. Eenmalig en kortdurend gebruik van morfine is mogelijk. Langdurig gebruik wordt ontraden.

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

Morfine heeft een ernstig of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Geadviseerd wordt om tenminste de eerste twee weken van het gebruik geen auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Sufheid, misselijkheid en obstipatie zijn de meest voorkomende gemelde bijwerkingen die optreden van de met morfine behandelde patiënten.

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van <werkzame geneesmiddel>. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: 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).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Overgevoeligheid inclusief anafylaxe en anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen	Onbekend	Agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, abnormale gedachten, dysforie, slapeloosheid, nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	Onbekend	Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, convulsies, vertigo, hyperalgesie, bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Onbekend	Visusstoornissen, miose, wazig zien
Hartaandoeningen	Onbekend	Syncope
Bloedvataandoeningen	Onbekend	Hypotensie, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Bronchospasmen, longoedeem, dyspneu, ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Onbekend	Misselijkheid, obstipatie, braken, buikpijn, droge mond, anorexia, dyspepsie, smaakstoornissen, ileus
Lever- en galaandoeningen	Onbekend	Galkoliek
Huid- en onderhuidaandoeningen	Onbekend	Huiduitslag, jeuk, allergische reacties, urticaria, zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Onbekend	Spiertrekkingen, asthenie, hypertonie, rillingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onbekend	Amenorroe, verminderd libido en impotentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onbekend	Paresthesie, koorts, malaise, perifeer oedeem, gewenning en lichamelijke afhankelijkheid
Onderzoeken	Onbekend	Stijging van leverenzymwaarden

Bij het merendeel van de patiënten die opioïden gebruiken, treedt obstipatie op. De dosering van het opioïd is hierbij een onafhankelijke factor. Bij gebruik van opioïden wordt daarom gelijktijdig gebruik van een laxans geadviseerd, met uitzondering van kortdurend gebruik rondom een operatie.

Metoclopramide of als alternatief domperidon kunnen de klachten van misselijkheid en braken bestrijden. Als er tevens sprake is van verwardheid, is haloperidol een optie.

Door constrictie van de sphincter Oddii kunnen spasmen aan de galwegen en (verergering van) galkoliek optreden.

Met name bij ouderen kunnen vermindering van cognitieve functies, en psychische stoornissen zoals hallucinaties en verwardheid optreden, vaak leidend tot een delirium. Deliriumklachten worden in de praktijk nog wel eens verward met pijnklachten, met als gevolg een verhoging van de opioïddosering. Hierdoor neemt het delirium juist verder toe. Bij genoemde klachten kan haloperidol gegeven worden. Houden de klachten aan ondanks behandeling met haloperidol, dan is opioïdrotatie een mogelijkheid.

Myoklonieën en epileptische aanvallen zijn gemeld, vooral bij gebruik van hoge doses. Dosisvermindering of opioïdrotatie zijn dan aanbevolen, net als symptomatische behandeling met clonazepam, of als tweede keus baclofen, gabapentine of nifedipine.

Patiënten die opioïden gebruiken vanwege pijn, raken niet verslaafd (psychisch afhankelijk) aan opioïden. Lichamelijke afhankelijkheid kan wel optreden, daarom moet bij stoppen van de therapie de dosering worden afgebouwd om onthoudingsverschijnselen te voorkomen. Symptomen van onthoudingsverschijnselen zijn rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, niezen, zwakte, angst, depressie, mydriasis, anorexie, overmatige haargroei, misselijkheid en braken, diarree, koorts, hypertensie, spierkrampen, transpireren, uitdroging en gewichtsverlies.

Mede als gevolg van het vrijkomen van histamine, treden bijwerkingen op als blozen, zweten, jeuk, en soms urticaria. Jeuk is een vaak voorkomende bijwerking, vooral bij spinale toediening maar ook bij andere toedieningsvormen. Behandeling met ondansetron is eerste keus. Ook opioïdrotatie kan helpen tegen jeuk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

De belangrijkste symptomen van opioïdintoxicatie zijn analgesie, sedatie (met bewustzijnsdaling tot coma), misselijkheid en braken, miosis, dysforie, hypothermie, urineretentie, hyporeflexie, ademhalingsdepressie, onregelmatige ademhaling, bradycardie, hypotensie en obstipatie. Tevens kunnen voorkomen verwardheid, hoofdpijn, spierspasmen en jeuk.

Bij intoxicatie kan de opioïdantagonist naloxon gegeven worden om coma en ademhalingsdepressie tegen te gaan. Naloxon moet langzaam worden toegediend, om acute onthoudingsverschijnselen te voorkomen. In geval van convulsies kan diazepam gegeven worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïden, ATC-code: N02AA01.

Werkingsmechanisme

Morfine is een opiumalkaloïd met sterk analgetische werking. Opioïden oefenen hun effect uit door specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel te bezetten. Er zijn verschillende opioïdreceptoren, waarvan de belangrijkste zijn: mu (μ), kappa (κ) en delta (δ).

Analgesie wordt vooral verkregen door activering van μ - en κ -receptoren. Activering van de κ -receptor geeft verder miosis, sedering, dysforie en psychotomimetische effecten. De μ -receptor heeft te maken met supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en (fysische) afhankelijkheid.

Alle opiaatagonisten activeren de μ -receptor, in een aantal gevallen ook de κ -receptor en soms de δ -receptor. Verschillen worden gevonden in bijwerkingen, snelheid, duur en de sterkte van werking en in het optreden van gewenning en afhankelijkheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening wordt de Cmax na ong. 45-60 min bereikt. De biologische beschikbaarheid is doorgaans iets hoger dan na orale toediening.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 35%. Het verdelingsvolume is 1-4.7 l/kg lich.gewicht.

Biotransformatie

Het wordt voor 54-74% in de lever omgezet in het inactieve 3-glucuronide, voor 1-4.7% in het actieve 6-glucuronide en verder in een aantal andere metabolieten.

Morfine-6-glucuronide passeert de bloed-hersenbarrière. Het heeft een sterkere analgetische werking dan morfine.

Eliminatie

Met de urine wordt in 24 uur 90% uitgescheiden, waarvan ong. 7% in onveranderde vorm. Met de feces en de gal wordt ong. 10% uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd van morfine bedraagt 2-3 uur, die van morfine-6-glucuronide ong. 3 uur en is verlengd bij nierfunctiestoornis.

Bij patiënten op de 'intensive care'-afdeling neemt de eliminatie van morfine-3-glucuronide af, waardoor aanzienlijk verhoogde concentraties van deze metaboliet kunnen ontstaan. Het is nog onduidelijk of dit klinisch relevant is.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur 2M
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C.

Donker bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 10 ml, per 10 stuks verpakt in een vouwdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7. Fabrikant

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Juni 2021