

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Morfinehydrochloride-3-water 50 mg = 50 ml, oplossing voor infusie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per flacon van 50 ml: Morfinehydrochloride-3-water 50 mg. De oplossing heeft een concentratie van 1 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 is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij:

- Chronische hevige pijn die behandeling met een opioïd noodzakelijk maakt
- Acute hevige pijn
- Palliatief bij chronische pijn
- Palliatief bij dyspneu

Morfine is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 1 maand tot 18 jaar bij:

- Ernstige pijn
- Ernstige post-operatieve pijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Chronische hevige pijn:

Subcutaan als continue infusie: bij overzetten van orale toediening naar continue subcutane toediening wordt geadviseerd een derde van de orale dagdosis morfine subcutaan via continue infusie toe te dienen en op geleide van het effect de dosering aan te passen.

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

Acute hevige pijn:

Intraveneus als infusie: 2,5-15 mg in 4-5 minuten, vervolgens titreren op effect, zo nodig 1-2 mg elke 5-10 minuten totdat de pijn acceptabel is.

Epiduraal als infusie: aanvankelijk 2-7,5 mg per 24 uur, zo nodig verhogen met 1-2 mg per dag, in ernstige gevallen tot 30 mg per dag.

Palliatief bij chronische pijn:

Intraveneus als infusie: indien nog niet eerder morfine gebruikt, 2 mg als eenmalige injectie, vervolgens 0,5 mg per uur; na 4 uur zo nodig dosering verhogen of verlagen met 50%; bij overschakelen van orale toediening op intraveneuze toediening bedraagt de intraveneuze dosering aanvankelijk een derde van de orale dosering.

Subcutaan als infusie: indien nog niet eerder morfine gebruikt, 5 mg als eenmalige injectie, vervolgens 0,5 mg per uur; na 4 uur zo nodig dosering verhogen of verlagen met 50%; bij overschakelen van orale toediening op intraveneuze toediening bedraagt de intraveneuze dosering aanvankelijk een derde van de orale dosering.

Palliatief bij dyspneu:

Subcutaan als continue infusie, intraveneus als continue infusie: volwassenen 15 mg per 24 uur.

*Kinderen van 1 maand tot 18 jaar:*Ernstige pijn:

Intraveneus via continue infusie: als startdosering 0,1 mg/kg/dosis in 5-10 minuten, vervolgens als onderhoudsdosering 0,01 mg/kg/uur als continu infuus. Toedienen onder bewaking. Bij onvoldoende effect kan de uurdosis als bolusinjectie worden gegeven, stapsgewijs ophogen.

Ernstige post-operatieve pijn:

Intraveneus via continue infusie: 0,05-0,1 mg/kg/dosis éénmalig, vervolgens 0,01-0,04 mg/kg/uur als continu infuus. Maximale dosering voor niet beademende patiënten: 0,04 mg/kg/uur. Toedienen onder bewaking. Bij onvoldoende effect kan de uurdosis als bolusinjectie worden gegeven, stapsgewijs ophogen.

Subcutaan via continue infusie: 0,05-0,1 mg/kg/dosis éénmalig, vervolgens 0,01-0,03 mg/kg/uur als continu infuus. Maximale dosering voor niet beademende patiënten: 0,03 mg/kg/uur.

Bij nierfunctiestoornissen bij kinderen ouder dan 3 maanden cumuleert de actieve metaboliet morfine-6-glucuronide. Dit is vooral van belang bij toediening van hoge doses en/of toediening gedurende langere tijd. Bij een eGFR van 10-50 ml/min/1,73m² kan om deze reden een lagere dosering noodzakelijk zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ademhalingsdepressie
- Cyanose
- Hersentrauma
- Verhoogde intracraniale druk
- Coma
- Ileus

Bij epidurale toediening gelden aanvullende contra-indicaties:

- Infecties
- Sepsis
- Bacteriëmie
- Ernstige bloeding

- Verhoogde bloedingsneiging 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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- Ouderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid, vooral wat betreft de ademhalingsdepressie; verder komt bij ouderen paradoxale opwinding voor
- Astma en COPD, verminderde respiratoire reserve en shock, omdat opioïden ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken
- Hartfalen, omdat opioïden orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken en dit risico hoger is bij patiënten met hartfalen
- Prostaathyperplasie, prostaatobstructie en recente operatie aan de urinewegen, omdat opioïden urineretentie kunnen veroorzaken
- Slaapapneu, omdat opioïden slaapapneu kunnen induceren of versterken
- Leverfunctiestoornis, omdat opioïden worden gemetaboliseerd in de lever
- Acut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren
- Bij sikkelcelanemie wegens een mogelijk verband tussen acuut coronair syndroom en gebruik van morfine bij deze patiënten.

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.

Bij kinderen vanaf de geboorte tot 6 maanden (a terme), prematuren tot de leeftijd van 1 jaar, bij aanwezige luchtweg-, nier/ lever- of neuromusculaire ziekten of bij gelijktijdig gebruik van sedativa, is bewaking van de ademhaling noodzakelijk.

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.

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 morfine. 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

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
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.

Na epidurale of intrathecale toediening treedt vaak urineretentie op (bij 90% van de mannen, minder bij vrouwen); deze kan 10-20 uur aanhouden. Vroege ademhalingsdepressie kan optreden na epidurale en intrathecale toediening, late ademhalingsdepressie tot 24 uur na toediening.

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 subcutane of intramusculaire toediening wordt de C_{max} na circa 15 minuten bereikt. Na subcutane en intramusculaire toediening is de absorptie goed. In een studie bleek de biologische beschikbaarheid na subcutane infusie zeer variabel, zowel interindividueel als intra-individueel.

Distributie

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

Biotransformatie

Morfine 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. Morfine en zijn glucuronides ondergaan een enterohepatische kringloop.

Eliminatie

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

De eliminatiehalfwaardetijd van morfine bedraagt 2-3 uur, die van morfine-6-glucuronide ongeveer 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
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
Na aanprikken en optrekken in een spuit is de oplossing nog 24 uur houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C.
Rechttop en donker bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van 50 ml. 12 flacons worden 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

Februari 2022