

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

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.

Epiduraal als infusie (hydrochloride-3 water): volwassenen 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.

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).

Chronische hevige pijn:

Epiduraal als infusie (hydrochloride-3 water): 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 (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).

Pediatrische patiënten

Acute hevige pijn:

Epiduraal (hydrochloride-3 water): kinderen 0,05-0,1 mg/kg lichaamsgewicht per keer, zo nodig elke 12-24 uur.

Intrathecaal (hydrochloride-3 water): kinderen 0,02 mg/kg lichaamsgewicht per keer, zo nodig elke 12-24 uur.

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 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

Bovendien bij intrathecale toediening:

- Ziekten van het cerebrospinale systeem
- Laesies van de wervelkolom door tuberculose of door metastasen
- 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 bij kinderen en ouderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid, vooral wat betreft de ademhalingsdepressie; verder komt bij kinderen en ouderen paradoxale opwinding voor.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met in de anamnese:

- Slaapapneu, opioïden kunnen slaapapneu induceren of versterken
- Prostaathyperplasie, prostaatobstructie en recente operatie aan de urinewegen, omdat opioïden urineretentie kunnen veroorzaken
- Leverfunctiestoornissen (Child-Pugh B en C), omdat opioïden worden gemetaboliseerd in de lever
- Acut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren
- Sikkcelanemie, vanwege een mogelijk verband tussen acut borstsyndroom 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Lopinavir en ritonavir

Lopinavir en ritonavir kunnen het metabolisme van morfine versnellen, waardoor de concentratie morfine daalt.

Baclofen

Baclofen kan de werking van opioïden versterken. De depressieve werking op het centrale zenuwstelsel neemt toe, met als mogelijk gevolg een hoger risico op overmatige sedatie en ademhalingsdepressie.

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.

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.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Morfine passeert de placenta. Er is geen eenduidigheid over het risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij gebruik in eerste en tweede trimester van de zwangerschap. 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. Bij gebruik in de eerste 2-3 dagen na de bevalling lijkt het risico op negatieve effecten minder groot. Dit komt omdat de borstvoeding dan nog op gang moet komen. Langdurig gebruik wordt ontraden.

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

Morfine heeft in therapeutische dosering een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Bij gebruik langer dan 2 weken is morfine vanaf 2 weken na de laatste dosisverhoging (tot het bereiken van de onderhoudsdosering) rijveilig. Bij incidenteel of kortdurend gebruik is morfine vanaf 12 uur na de laatste inname/toediening rijveilig.

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
Psychische stoornissen	Onbekend	Hallucinaties, vermindering van cognitieve functies, nachtelijke onrust, delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Onbekend	Sufheid, verwardheid, sedatie, convulsies
Bloedvataandoeningen	Onbekend	Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Onbekend	Misselijkheid, obstipatie, braken, buikpijn, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Onbekend	Galkoliek
Huid- en onderhuidaandoeningen	Onbekend	Jeuk, urticaria, zweten
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onbekend	Gewenning en lichamelijke afhankelijkheid, meningitis

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 een delirium door opioïden kan een verlaging van de dosering of opioïdrotatie zinvol zijn. Ter behandeling kan haloperidol gegeven worden, in combinatie met een niet-medicamenteuze aanpak. Tweede keus zijn risperidon en olanzapine.

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.

Xerostemie oftewel een gevoel van een droge mond is een bijwerking die zich voordoet bij 13-25% van de patiënten. Het wordt meestal veroorzaakt door een afname van de speekselproductie. Bij een droge mond wordt geadviseerd de speekselproductie te stimuleren. Bij uitzondering kan pilocarpine worden gegeven. Dit is alleen zinvol indien een restfunctie van de speekselklieren aanwezig is.

Zelden komt ademhalingsdepressie voor. Bij gebruik van hoge doses is er een hoger risico. Pijn zelf stimuleert de ademhaling. Ademhalingsdepressie bij opioïden treedt altijd samen op met sedatie en sufheid. Ademhalingsdepressie is een gevolg van een direct effect op het ademhalingscentrum in de hersenstam. Afhankelijk van de toedieningsweg is het ademhalingsonderdrukkende effect na intraveneuze toediening maximaal na ong. 7 min, na intramusculaire toediening na ong. 30 min en na subcutane toediening na ong. 90 min. Naloxon gaat ademhalingsdepressie tegen. Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze.

Bij langdurig gebruik van opioïden kunnen zich tolerantie, psychologische afhankelijkheid en stoornis in het gebruik van opioïden ('opioïd use disorder', OUD) ontwikkelen. Patiënten die opioïden gebruiken vanwege pijn, raken soms verslaafd aan (psychisch afhankelijk van) opioïden, hoewel exacte cijfers niet bekend zijn. Er lijkt geen verschil te zijn in het risico op verslaving tussen de verschillende opioïden. Patiënten met (een persoonlijke voorgeschiedenis van) psychische stoornissen (bijvoorbeeld een depressie, angst-, posttraumatische stress- en persoonlijkheidsstoornis) hebben een groter risico om verslaafd te raken, en ook patiënten met een verslaving in de persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bijvoorbeeld aan drugs, alcohol of tabak) zijn hier gevoeliger voor. Bovendien is het risico groter bij patiënten met chronische niet-kanker gerelateerde pijn dan bij patiënten met kanker. Opties zijn in dergelijke gevallen om kortwerkende opioïden zoals morfine en oxycodon om te zetten naar het langwerkende methadon of de partiële agonist buprenorfine.

Daarnaast kan lichamelijke afhankelijkheid 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.

Opioïden verminderen de werking van de hypothalamus en kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken. Bij patiënten die een operatie ondergaan, onderdrukken opioïden het vrijkomen van ACTH, dat normaliter vrijkomt tijdens stressvolle situaties. Verder onderdrukken opioïden de secretie van luteïniserend hormoon en thyrotropine door de hypofyse. De productie van prolactine neemt juist toe, en soms ook de hoeveelheid groeihormoon.

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.

Urineretentie met als gevolg buikpijn, nachtelijke onrust en delirium zijn vooral gemeld bij ouderen. Het komt niet vaak voor en verdwijnt meestal na enkele dagen. Urineretentie is een gevolg van een verhoogde sfincterspasmus en een verlaagde tonus van de m. detrusor. Het wordt het meest gemeld na spinale (epidurale of intrathecale) toediening. Bij persisterende urineretentie dient stoppen van eventuele anticholinerge medicatie of opioïdrotatie te worden overwogen. Bij uitzondering kan een parasymphaticomimeticum zoals distigmine worden gegeven.

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 een acute 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 kinderen kunnen convulsies ontstaan.

Bij intoxicatie dient de patiënt herhaald te worden gelaxeerd omdat opioïden de darmperistaltiek stilleggen. 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

Wordt na orale toediening goed geabsorbeerd, echter door een groot 'first pass'-effect is de biologische beschikbaarheid relatief laag. Na subcutane en intramusculaire toediening is de absorptie goed; de biologische beschikbaarheid is doorgaans iets hoger dan na orale toediening. Na subcutane of intramusculaire toediening wordt de Cmax na ong. 15 min bereikt. Na rectale toediening wordt de Cmax na ong. 45-60 min bereikt. Na rectale toediening van een tablet met gereguleerde afgifte is de opname zeer onvolledig en wisselend; deze toediening heeft daarom niet de voorkeur. Na epidurale toediening wordt morfine ook rostraal in de bloedsomloop opgenomen, wat enkele uren na toediening voor bijwerkingen (ademhalingsdepressie) kan zorgen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 35%. Het verdelingsvolume is 1-4,7 l/kg lichaamsgewicht.

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 slecht. 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 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.

Overig

Na eenmalige epidurale toediening treedt de werking in binnen 6-30 min en houdt 16-24 uur aan. Na intrathecale toediening houdt de werking tot 24 uur aan.

Bij patiënten met levercirrose is de blootstelling aan morfine verhoogd. Wordt verwijderd door hemodialyse. Wordt niet verwijderd door peritoneale dialyse.

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

Apotheek Spaarne Gasthuis
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Augustus 2026