## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml**
**MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml**
**MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml**
**MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml**

**Oplossing voor injectie**

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml: elke ampul van 1 ml bevat 10 mg morfinechloorhydraat.
MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml: elke ampul van 1 ml bevat 20 mg morfinechloorhydraat.
MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml: elke ampul van 1 ml bevat 30 mg morfinechloorhydraat.
MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml: elke ampul van 1 ml bevat 40 mg morfinechloorhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Waterige, heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige pijn die niet wordt verholpen door minder sterke pijnstillers.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
Oplossing voor injectie voor subcutaan, intraveneus, intramusculair en intrathecaal gebruik.

Het intramusculair gebruik is niet aan te bevelen, omdat deze pijnlijk is en geen farmacokinetisch voordeel biedt tegenover de subcutane toedieningsmethode.
De epidurale, intrathecale en intraventriculaire toedienen vereisen een filtering van de oplossing voor de injectie via een filter van 0,22 μm om een eventuele contaminatie door deeltjes ten gevolge van het openen van de ampul te voorkomen.

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

*Behandelingsduur*
MORPHINE HCl STEROP mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

Dosering
De dosis-doeltreffendheid-tolerantie-verhouding varieert sterk per patiënt. Het is dus van belang om de doeltreffendheid en de tolerantie regelmatig te evalueren en om de dosering geleidelijk aan te passen, volgens de behoeften van de patiënt. Er lijkt geen maximale dosis te zijn, zolang de bijwerkingen beheerst kunnen worden.

Bij wijze van toelichting geeft de onderstaande tabel een overzicht van de equivalentie van de dosissen naar gelang de wijze van toediening.

| **Wijze van toediening** | **Equivalent van een dosis** |
|---|---|
| Oraal | 1 mg |
| Subcutaan | equivalent met 1/2 tot 1/3 mg |
| Intraveneus | equivalent met 1/2 tot 1/3 mg |
| Epiduraal | equivalent met 1/10 tot 1/20 mg |
| Intrathecaal | equivalent met 1/50 tot 1/200 mg |

De gelijktijdige toediening van morfine via twee verschillende toedieningsmethoden moet vermeden worden, omdat er dan een risico van overdosering aanwezig is gezien de farmacokinetische verschillen tussen de verschillende toedieningsmethoden.

- **Behandeling van acute pijnen** (onder meer na een heelkundige ingreep):

Intraveneuze en subcutane toediening
*Bij volwassenen*:
Morfine wordt meestal gefractioneerd intraveneus toegediend (“door titratie”), met een dosis van 1 tot 3 mg (vooral in functie van de leeftijd van de patiënt) ongeveer om de 10 minuten, tot er voldoende verdoving verkregen wordt (of tot er bijwerkingen optreden), waarbij de patiënt doorlopend onder toezicht blijft. Als een tussenbehandeling nodig blijkt te zijn, kan ofwel beroep gedaan worden op subcutane inspuitingen van 5 tot 10 mg om de 4 tot 6 uur, of op een zelfgecontroleerde analgesie langs intraveneus gebruik met bolussen van 0,5 tot 1 mg, gevolgd door een periode waarin geen inspuiting mogelijk is (refractaire periode) van ongeveer 10 minuten. Morfine via een intraveneus infuus (1 tot 5 mg/uur) wordt gewoonlijk voorbehouden aan patiënten met een gecontroleerde beademing op de reanimatieafdeling.

*Pediatrische patiënten*:
Vanwege het pijnlijke karakter is een subcutane toediening niet aan te raden bij kinderen.
Morfine wordt meestal traag intraveneus toegediend. Een begindosis van 0,025 tot 0,1 mg/kg (vooral in functie van de leeftijd van de patiënt) wordt, indien nodig, gevolgd door een bolus van ongeveer 0,025 mg/kg om de 5 tot 10 minuten, tot er voldoende verdoving verkregen wordt (of tot er bijwerkingen optreden) waarbij de patiënt doorlopend onder toezicht staat. Als een tussentijdse behandeling nodig blijkt te zijn, kan beroep gedaan worden op een intraveneus infuus van 0,01 tot 0,02 mg/kg/uur onder toezicht in de recoveryzaal of op de afdeling intensieve zorg (IC).
Zelfgecontroleerde pijnstilling langs intraveneus gebruik is mogelijk vanaf 6 jaar, de bolussen bedragen 0,015 tot 0,02 mg/kg, gevolgd door een periode waarin geen inspuiting mogelijk is (refractaire periode) van 10 tot 15 minuten. Men kan dit combineren met een doorlopende dosis van 0,005 à 0,02 mg/kg/uur.

Epidurale toediening
*Bij volwassenen*: 2 tot 6 mg om de 12 tot 24 uur.
*Pediatrische patiënten*: 0,03 tot 0,05 mg/kg, indien nodig te herhalen naar gelang het klinisch toezicht na 12 tot 24 uur.

Intrathecale toediening

*Bij volwassenen*: 0,1 tot 0,2 mg om de 12 tot 24 uur.

- **Behandeling van chronische pijnen** (onder meer door kanker veroorzaakt):

Begindosissen naar gelang de toedieningsmethode. De dosissen zijn, in verhouding tot het gewicht, bij kinderen en volwassenen gelijk.

Subcutane toediening
Bij patiënten die vooraf geen orale morfine hebben gekregen, zal de dagelijkse begindosis 0,5 mg/kg/dag bedragen (overeenstemmend met 30 mg/dag bij volwassenen), bij voorkeur in een doorlopend infuus of met herhaaldelijke inspuitingen om de 4 tot 6 uur.
Bij patiënten die vooraf oraal morfine hebben gekregen, zal de dagelijkse begindosis de helft van de orale toegediende dosis bedragen. Als de orale dosis onvoldoende was, is het mogelijk om meteen over te schakelen op een hogere dosis.

Intraveneuze toediening
Bij patiënten die vooraf geen orale morfine hebben gekregen, zal de dagelijkse begindosis 0,3 mg/kg/dag bedragen (overeenstemmend met 20 mg/dag bij volwassenen), bij voorkeur in een doorlopend infuus.
Bij patiënten die vooraf oraal morfine hebben gekregen, zal de dagelijkse begindosis een derde van de oraal toegediende dosis bedragen. Als de orale dosis onvoldoende was, is het mogelijk om meteen over te schakelen op een hogere dosis.
Bij de patiënten die in de loop van de dag aan pijnen van veranderlijke intensiteit lijden, is het mogelijk een door de patiënt gecontroleerd pijnstillingssysteem te gebruiken; een doorlopend infuus (met de gebruikelijke dosis) zal gecombineerd worden met zelf-toedienbare bolussen die equivalent zijn aan een infuus van ongeveer een uur. Elke bolus zal gevolgd worden door een periode waarin geen inspuiting mogelijk is (refractaire periode) van minimaal 10 minuten.

Epidurale, intrathecale en intraventriculaire toedieningen
Bij chronische pijnen zal beroep gedaan worden op deze toedieningsmethoden als bij de andere toedieningsmethoden onaanvaardbare bijwerkingen optreden.

Vergelijking van de begindosissen naar gelang de gekozen toedieningsmethode.

| **Beoogde wijze van toediening** | **Parenterale equivalentie** |
|---|---|
| Epiduraal | 1/10de |
| Intrathecaal | 1/100ste |

Intraventriculaire toediening is voorbehouden voor het gebruik door bepaalde specialisten met een begindosis van ongeveer 0,1 tot 0,2 mg/24 uur.

Na het instellen van de behandeling moet de dosis aangepast worden.
Men mag geen dosis blijven toedienen die ondoeltreffend blijkt te zijn. De patiënt moet dus van dichtbij gevolgd worden, vooral in het begin van de behandeling, zolang de pijn niet onder controle is. Als de pijn niet onder controle is, moet de dagelijkse dosis morfine met ongeveer 30 tot 50 % verhoogd worden. Bij dit aanpassingsproces van de dosis lijkt er geen maximale dosis te zijn, zolang de bijwerkingen beheerst kunnen worden.

Stopzetten van de behandeling
Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet. Daarom moet de dosis voorafgaand aan stopzetting geleidelijk worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor morfine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ademhalingsinsufficiëntie.
- Acute abdominale syndromen van onbekende etiologie.
- Spasme van de sfincter van Oddi, contractie van de galwegen, spasme van de pylorus, ernstige hepatocellulaire insufficiëntie.
- Craniale trauma's, intracraniële hypertensie, convulsieve toestanden, coma.
- Alcoholintoxicatie of acuut alcoholisme, intoxicatie met barbituraten.
- Niet toedienen als pre-operatieve medicatie aan kinderen jonger dan één (1) jaar, noch aan prematuren.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

*Afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)*
Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Het risico neemt toe met de tijd dat het geneesmiddel wordt gebruikt en met hogere doses.
Lichamelijke en psychische gewenning die tot uiting kan komen na één tot twee weken behandeling, zelfs bij therapeutische dosissen. In sommige gevallen wordt reeds een afhankelijkheid vastgesteld na slechts 2-3 dagen.
Bij het stopzetten van een langdurige behandeling doet zich een ontwenningssyndroom voor dat een maximum bereikt tussen het 36ste en het 72ste uur. 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.

*Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)*
Bij herhaalde toediening van opioïden zoals MORPHINE HCl STEROP kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.
Herhaald gebruik van MORPHINE HCl STEROP kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder – OUD*). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van MORPHINE HCl STEROP 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 MORPHINE HCl STEROP 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 verslavingsspecialist te worden overwogen.

*Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*
Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSAS van opioïden is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSAS vertonen de totale opioïdedosering te verlagen.

*Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions – SCAR's)*
In verband met de behandeling met morfine is melding gemaakt van acute gegeneraliseerde 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.

*Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:*
Gelijktijdig gebruik van MORPHINE HCl STEROP en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik voorschrijven van morfine van deze sedatieve geneesmiddelen voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten MORPHINE HCl STEROP gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen patiënten en hun zorgverleners erop te wijzen dat ze deze symptomen dienen te letten (zie rubriek 4.5).

*Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelanemie (SCD):*
Vanwege een mogelijk verband tussen ACS en morfinegebruik bij SCD-patiënten die tijdens een vaso-occlusieve crisis met morfine worden behandeld, is nauwlettende controle op symptomen van ACS gerechtvaardigd.

*Bijnierinsufficiëntie:*
Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken waarvoor controle en vervangingstherapie met glucocorticoïden nodig is.
Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.

*Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie*
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).

*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.

Bijzondere voorzorgen

- 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.
- De dosering moet verminderd worden bij bejaarde of verzwakte patiënten, vooral bij een nier- of leverinsufficiëntie, aangezien zij bijzonder gevoelig zijn voor antalgische effecten, voor bijwerkingen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel en voor bijwerkingen van digestieve aard.
- Morfine moet voorzichtig toegediend worden aan patiënten in geval van hypothyroïdie, van ernstige myasthenie, bijnierschorsinsufficiëntie, nier- en leverinsufficiëntie, bij patiënten met prostaatvergroting en patiënten in shocktoestand.

- De ademhalingsfunctie moet gecontroleerd worden bij patiënten die aan ademhalingsinsufficiëntie lijden. Slaperigheid is een teken van decompensatie.
- Het is noodzakelijk om vóór en tijdens de behandeling constipatie of een occlusief syndroom op te sporen en hier rekening mee te houden.
- In geval van hypovolemie kan morfine een collapsus veroorzaken. De hypovolemie moet verbeterd worden vooraleer morfine ingespoten wordt.
- Een lopende of recente behandeling met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- 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 (zie rubriek 4.5).
- Niet gebruiken als de oplossing niet helder is.
- Over het algemeen bestaat er een risico van irritatie of necrose op de plaats van inspuiting bij een te snelle toediening of bij inspuiting van een te groot volume. Om het risico van tromboflebitis te verminderen, wordt aangeraden om de plaats van inspuiting om de 24 uur te veranderen.

Pediatrische patiënten
Morfine mag niet toegediend worden als preoperatieve medicatie bij kinderen jonger dan één (1) jaar en moet met uiterste voorzichtigheid toegediend worden bij pasgeborenen en prematuren. De begindosis moet verminderd worden en er moet toezicht gehouden worden op de intensive zorgen afdeling voor de behandeling van acute pijnen met bereiding van een antidotum.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Het gelijktijdig toedienen met MAO-remmers kan de uitwerkingen van morfine bevorderen met verhoging van sedatie en daling van de bloeddruk.
- Alcohol: het sedatieve effect van morfine wordt versterkt door alcohol. Dit leidt tot een verandering in waakzaamheid.
- Andere morfinederivaten en de barbituraten: groter risico van een ademhalingsdepressie.
- De onderdrukkende effecten van morfine worden versterkt door de depressiva van het centraal zenuwstelsel: anaesthetica, anxiolytica, antidepressiva, sedatieve H1 antihistaminica, fenothiazinen, neuroleptica, centrale antihypertensia, gabapentine of pregabaline, thalidomide, baclofeen.
- Sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen zoalsbenzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief bijkomend onderdrukkend dempend effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).
- Morfine agonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine): Vermindering van het pijnstillend effect door competitieve blokkering van de receptoren, met risico van optreden van een dervingsyndroom.
- Rifampicine: Vermindering van de concentraties en van de doeltreffendheid van morfine en van zijn actieve metaboliet. Klinisch toezicht en eventuele aanpassing van de posologie van morfine tijdens de behandeling met rifampicine en na het stopzetten is geboden.
- Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie: een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmerstherapie is waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom die behandeld werden met morfine. Deze interactie kan gerelateerd zijn aan verminderde gastro-intestinale motiliteit en geldt voor andere opioïden. De klinische relevantie is niet bekend, maar gegevens duiden op de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van P2Y12-remmers bij patiënten die gelijktijdig morfine en een P2Y12-remmer krijgen toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met acuut coronair syndroom, bij wie morfine niet achterwege kan worden gelaten en bij wie snelle P2Y12-remming cruciaal wordt geacht, kan gebruik van een parenterale P2Y12-remmer worden overwogen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een matige hoeveelheid gegevens op zwangere vrouwen wijzen niet naar malformatieve of foeto / neonatale toxiciteit van morfine. Dierproeven hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel, is het beter om morfine tijdens de zwangerschap niet te gebruiken.
Geen morfine gebruiken tijdens het 2de gedeelte van de arbeid en in geval van prematuriteit.
Morfine gaat door de placentabarrière en kan een ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken.
Er kan zich gewenning en een ontwenningssyndroom voordoen bij de pasgeborene in geval van toxicomanie van de moeder, met prikkelbaarheid, braken, stuiptrekkingen en een toegenomen sterftekans.
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
Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van morfine in de moedermelk. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. De onderbreking van de behandeling of van de borstvoeding moet worden beschouwd, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de moeder.

Vruchtbaarheid
Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3.).

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

Door de vermindering van de waakzaamheid en het onderdrukkend effect van de morfine op het centraal zenuwstelsel, mag de patiënt die met het product behandeld wordt, gedurende 48 uur na de laatste inspuiting niet met de auto rijden en geen instrumenten en/of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Het ernstigste risico van de therapie is de ademhalingsdepressie (zie ook rubriek 4.9). De meest voorkomende bijwerkingen van morfine zijn misselijkheid, braken, constipatie, slapeloosheid en duizeligheid. Meestal zijn deze bijwerkingen van voorbijgaande aard. Constipatie, daarentegen, verdwijnt niet bij het voortzetten van de behandeling.

Mogelijke bijwerkingen, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Orgaansysteem | Bijwerkingen | Frequentie |
|---|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Anafylactoïde reactie en meer zelden anafylactische reactie na een intraveneuze injectie. | Niet bekend |
| Psychische stoornissen | Risico van lichamelijke en psychische afhankelijkheid dat toeneemt naar gelang de dosis en de duur. | Zeer vaak |
| Zenuwstelselaandoeningen | Sedatie, verwarring, nachtmerries, hallucinaties, opgewondenheid, slapeloosheid. | Soms |
| | Intracraniale hypertensie. | Zelden |
| | Myoclonus, psychische stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsveranderingen met dysforie en euforie, allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4), hyperhidrose. | Niet bekend |
| Oogaandoeningen | Troebel of dubbel zien of andere visuele stoornissen, miosis. | Niet bekend |
| Hartaandoeningen | Bradycardie, hartkloppingen, tachycardie, orthostatische hypotensie. | Niet bekend |
| Bloedvataandoeningen | Roodheid van het gezicht. | Niet bekend |
| Ademhalingsstelsel | Ademhalingsdepressie, ademstilstand. | Zelden |
| | Centraleslaapapneusyndroom. | Niet bekend |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Constipatie, misselijkheid, braken. | Zeer vaak |
| | Droge mond, spasmen van galwegen, pancreatitis. | Niet bekend |
| Lever- en galaandoeningen | Spasme van de Oddi-sfincter. | Niet bekend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Pruritis, netelroos, contactdermatitis. | Soms |
| | Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). | Niet bekend |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Dysurie, urineretentie. | Zelden |
| | Ureterale spasmen. | Niet bekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn of irritatie op de plaats van de injectie. | Soms |
| | Abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom). | Niet bekend |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom):*
Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Herhaald gebruik van MORPHINE HCl STEROP 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 ontwenningsverschijnselen zijn onder andere: pijn, tremoren, rustelozebenensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysforische stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelafhankelijkheid treedt vaak “craving” op.

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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

Symptomen
Slaperigheid, wat een vroegtijdig waarschuwingsteken vormt van ademhalingsdepressie, extreme myosis, hypotensie, hypothermie, aspiratiepneumonie, coma.
De dood kan optreden als gevolg van respiratoir falen.

Spoedbehandeling
De spoedbehandeling die bij voorkeur in een gespecialiseerd ziekenhuisomgeving gegeven moet worden, zal het volgende omvatten:

- Stopzetting van de lopende morfinebehandeling,
- Cardio-respiratoire reanimatie,
- Een specifieke behandeling met antimorfine: intraveneuze toediening van 0,4 mg nalaxon, indien nodig om de 2 tot 5 minuten herhaald (0,4 tot 4 mg in gefractioneerde dosissen). Voor kinderen bedraagt de begindosis 0,01 mg/kg. Als geen enkel effect werd vastgesteld na 2 tot 3 dosissen, kan de diagnostiek redelijkerwijs in twijfel getrokken worden.

Voorzorg: bij personen die afhankelijk zijn van morfinomimetica, kan een injectie met een te hoge dosis naloxon een ontwenningssyndroom veroorzaken. Bij deze patiënten moet naloxon voorzichtig en progressief ingespoten worden.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: morfineachtig analgeticum.
ATC-code: N02AA01.

Uitwerking op het centraal zenuwstelsel
Morfine is een krachtig analgeticum en narcoticum van de familie van de opiaten, dat inwerkt op het centrale zenuwstelsel. De analgetische werking is dosisafhankelijk. Ze kan inwerken op het psychomotorisch gedrag en kan, naargelang de dosis en het geval, sedatie of opgewondenheid veroorzaken. Op de ademhalings- en de hoestcentra oefent de morfine reeds bij therapeutische dosissen een onderdrukkend effect uit. De respiratoire onderdrukkingsverschijnselen van morfine worden minder bij een chronische toediening. De werking van de morfine op het braakcentrum en op de maaglediging verleent haar onbestendige emetische eigenschappen. De morfine veroorzaakt tot slot een myosis van centrale oorsprong.

Uitwerking op de gladde spieren
De morfine vermindert de tonus en het peristaltisme van de longitudinale vezels en verhoogt de tonus van de circulaire vezels, wat een spasme van de sfincters veroorzaakt (pylorus, de ileo-caecale klep [klep van Bauhin], de anale sfincter, de sfincter van Oddi en de blaashalssfincter).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De resorptie in het bloed verloopt langs peridurale weg sneller dan langs intrathecaal gebruik, vandaar dat via het intrathecaal gebruik een langere analgetische werking verkregen wordt. Bij epiduraal en intrathecaal gebruik, verloopt de supraspinale verspreiding vertraagd. De biobeschikbaarheid van de subcutaan toegediende vormen wordt verdubbeld tegenover de biobeschikbaarheid van oraal toegediende vormen. De biobeschikbaarheid van de intraveneus toegediende vormen wordt minstens verdrievoudigd tegenover de biobeschikbaarheid van oraal toegediende vormen.

Distributie
Na de resorptie wordt de morfine gebonden aan de plasma-eiwitten in een verhouding van 30%. De morfine gaat door de bloed-hersen-barrière en de placenta heen.

Biotransformatie
De morfine wordt voor een groot deel omgezet in glucuronconjugaatderivaten die een enterohepatische cyclus ondergaan. 6-glucuronide en normorfine zijn twee actieve metabolieten van de hoofdstof. De plasmahalfwaardetijd van morfine bedraagt 2 tot 6 uur.

Eliminatie
De eliminatie van glucuronconjugatenderivaten gebeurt vooral langs de urineweg, zowel door glomerulaire filtering als door tubulaire klaring. De fecale eliminatie is zwak (<10%).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische in vitro en in vivo experimenten hebben aangetoond dat morfine genotoxisch kan zijn. In vitro studies hebben aangetoond dat morfine geen chromosomale afwijkingen veroorzaakte in muizen splenocyten. In tegenstelling werd er bevonden dat morfine DNA-fragmentatie veroorzaakte in een menselijke lymfoom-cellijn. In vivo wordt morfine bevonden een verhoging van de frequentie van micronuclëi in beendermergcellen en onrijpe rode bloedcellen te veroorzaken in de micronucleustest bij de muis. Morfine is ook verantwoordelijk voor het opwekken van chromosoomafwijkingen in sommige murine-lymfocyten en spermatiden. Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld. Langdurige studies over het carcinogeen potentieel van morfine zijn niet uitgevoerd. De relevantie van deze gegevens bij de mens is niet bekend.
In dierexperimenten vertoonde morfine teratogene en embryotoxische eigenschappen en veroorzaakte een daling van de postpartum overleving en afwijkingen in het gedrag en de hersenen van de nakomelingen. De gegevens bij de mens geven geen aanwijzing voor misvormingen of foetaal toxische effecten in verband met het therapeutisch gebruik van morfine.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride.
Zoutzuur (voor pH-aanpassing).
Water voor injecties.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel is onverenigbaar met basen, jodium, ijzerzouten, lood, mangaan, zilver, koper, zink, looizuur en kaliumpermanganaat.
Er is fysisch-chemische onverenigbaarheid (precipitaatvorming) tussen oplossingen van morfinesulfaat en 5-fluorouracil aangetoond.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Om elke microbiële contaminatie te vermijden, moet het product onmiddellijk na het openen van de ampul gebruikt worden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glasampullen type I van 1 ml, verpakt in dozen van 10 ampullen en 100 ampullen.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel en belet bijgevolg de groei van micro-organismen niet. De medicamenteuze oplossing is bedoeld voor eenmalig en individueel gebruik. De ongebruikte rest van het geneesmiddel niet bewaren voor een latere toediening.

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

In geval van een infuus moeten de medicamenteuze oplossing en het infuusmateriaal gedurende de hele duur van de infuus in een aseptische toestand gehouden worden volgens de aanbevelingen van de goede praktijken. Het behoort tot de goede klinische praktijk om elke bereide medicamenteuze oplossing binnen de 24 uur te gebruiken. Aan het einde van de procedure moet elke hoeveelheid medicamenteuze oplossing of alle infuusmateriaal dat deze oplossing bevat, afgevoerd worden volgens de geldende reglementering:

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

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel.

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

MORPHINE HCl STEROP 10 mg/1 ml: BE414346
MORPHINE HCl STEROP 20 mg/1 ml: BE414355
MORPHINE HCl STEROP 30 mg/1 ml: BE414364
MORPHINE HCl STEROP 40 mg/1 ml: BE414373

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/02/2012
Datum van laatste verlenging: 16/06/2017

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2024

Goedkeuringsdatum: 02/2025