1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Morfinesulfaat retard Teva 10 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Morfinesulfaat retard Teva 30 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Morfinesulfaat retard Teva 60 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Morfinesulfaat retard Teva 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Morfinesulfaat retard Teva 10 mg bevat 10 mg morfinesulfaatpentahydraat overeenkomend met 7,5 mg morfine per tablet met gereguleerde afgifte.
Morfinesulfaat retard Teva 30 mg bevat 30 mg morfinesulfaatpentahydraat overeenkomend met 22,5 mg morfine per tablet met gereguleerde afgifte.
Morfinesulfaat retard Teva 60 mg bevat 60 mg morfinesulfaatpentahydraat overeenkomend met 45 mg morfine per tablet met gereguleerde afgifte.
Morfinesulfaat retard Teva 100 mg bevat 100 mg morfinesulfaatpentahydraat overeenkomend met 75 mg morfine per tablet met gereguleerde afgifte.

Hulpstoffen met bekend effect
Morfinesulfaat retard Teva 10 mg/30 mg/60 mg bevat respectievelijk 108 mg, 88 mg en 58 mg lactose per tablet met gereguleerde afgifte.
Morfinesulfaat retard Teva 30 mg bevat de azokleurstof E124.
Morfinesulfaat retard Teva 60 mg bevat de azokleurstoffen E110 en E124.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten met gereguleerde afgifte.

De 10 mg tabletten zijn grijs-roze met de inscriptie “10”.
De 30 mg tabletten zijn grijsblauw met de inscriptie “30”.
De 60 mg tabletten zijn roze met de inscriptie “60”.
De 100 mg tabletten zijn nagenoeg wit met de inscriptie “100”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Morfinesulfaat retard Teva tabletten worden gebruikt voor de bestrijding van ernstige pijn, in het bijzonder pijn bij kanker en postoperatieve pijn, die behandeling met opioïden noodzakelijk maakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De behandeling wordt ingesteld door middel van 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 morfine tabletten met gereguleerde afgifte. Doorbraakpijn dient behandeld te worden met een formulering van morfine waaruit de stof direct vrijkomt.

Morfinesulfaat retard Teva tabletten met gereguleerde afgifte worden gewoonlijk tweemaal daags ingenomen met een interval van 12 uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van de pijn, de leeftijd van de patiënt en de tot dan toe gebruikte analgetica.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar na een aanvangsbehandeling met conventionele morfine formulering
Een patiënt met ernstige pijn begint onder normale omstandigheden met 10-30 mg morfinesulfaat iedere 12 uur, waarbij patiënten met een laag lichaamsgewicht een lagere aanvangsdosis nodig hebben.

Patiënten met ernstige pijn, oncontroleerbaar met zwakkere opioïden (zoals bijv. dihydrocodeïne), dienen in het algemeen een aanvangsdosis te krijgen van 30 mg morfinesulfaat ieder 12 uur, patiënten met een laag lichaamsgewicht dienen een lagere aanvangsdosis te krijgen. Een aanvangsdosis van 10 mg per dag is geschikt voor ouderen die mogelijk gevoelig zijn voor morfine, voor patiënten met een laag lichaamsgewicht die een lage aanvangsdosis dienen te krijgen, bij hypothyroïdie en bij patiënten met een duidelijk verminderde nier- of leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de pijn heviger wordt, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn waarvoor Morfinesulfaat retard Teva tabletten à 10, 30, 60 en 100 mg kunnen worden gebruikt of combinaties van deze tabletten.

Het wordt aanbevolen de dosering te bepalen op geleide van de pijn. Een toename van 30 tot 50 % van de dagelijkse dosis wordt aanbevolen. 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.

Er bestaat geen maximum dosering wanneer wordt gedoseerd op geleide van de pijn. Bij overschakelen van een gewone orale morfine medicatie naar Morfinesulfaat retard Teva is dezelfde 24-uurs dosering nodig, nu echter verdeeld over twee giften met een 12-uurs interval.

Patiënten die morfinesulfaat retard tabletten krijgen in plaats van parenteraal toegediende morfine dienen voorzichtig behandeld te worden, gebaseerd op de individueel verschillende gevoeligheid, hetgeen inhoudt dat hun dagelijkse dosisbehoefte niet overschat moet worden. Als gevolg van de overzetting kan er een verlaging van het analgetische effect optreden. In het algemeen is een dosistoename van 100% nodig ten opzichte van de parenterale morfinedosis.
Het dient benadrukt te worden dat patiënten die ingesteld zijn op een effectieve dosis van een bepaald opioïd, niet worden overgezet op een ander morfine preparaat (vertraagd of met gereguleerde afgifte) of andere narcotische analgetica zonder hertitratie en klinisch onderzoek. De continuïteit van de analgetische werking is anders niet verzekerd.

Kinderen 6 jaar en ouder
Aanvangsdosis van 0,2 mg – 0,8 mg morfine per kg iedere 12 uur met een doseringsinstelling zoals deze voor volwassenen wordt aangeraden.

Indien het niet mogelijk is om de voorgeschreven dosering met deze formulering (tabletten met gereguleerde afgifte) toe te dienen dan dient een andere formulering te worden gekozen.

Speciale patiëntgroepen
Een lagere dosering wordt aanbevolen bij ouderen, bij hypothyroïdie en bij patiënten met een duidelijk verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Postoperatieve pijn
Morfinesulfaat retard Teva tabletten worden niet aanbevolen gedurende de eerste 24 uur na een operatie of totdat de darmen weer normaal functioneren. In overleg met de arts kan het volgende doseringsschema worden gevolgd:
- patiënten onder 70 kg: 20 mg iedere 12 uur
- patiënten boven 70 kg: 30 mg iedere 12 uur
- ouderen: een verlaging van de dosis wordt geadviseerd
- kinderen: toediening wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening
Morfinesulfaat retard Teva tabletten zijn voor oraal gebruik en moeten in hun geheel worden doorgeslikt met wat vloeistof. Morfinesulfaat retard Teva tabletten mogen niet worden gebroken, vermalen of opgelost. Er mag niet op worden gekauwd (zie ook rubriek 4.4).

Doelen en stopzetting van de behandeling
Voor aanvang van de behandeling met Morfinesulfaat retard Teva 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 Morfinesulfaat retard

Teva 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
Morfinesulfaat retard Teva mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

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

Morfinesulfaat retard Teva is gecontra-indiceerd bij:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ademhalingsdepressie
- obstructieve luchtweginfecties
- cyanose
- paralytische ileus
- gelijktijdige toediening van mono-amino-oxidase (MAO)-remmers of toediening binnen 2 weken nadat met toediening van MAO-remmers werd gestopt
- schedelletsel
- verhoogde intracraniale druk
- alcoholisme
- coma
- acute leverziekte
- convulsieve aandoeningen
- zwangerschap
- operaties aan de gal en galwegen
- “acute abdomen”
- vertraagde maaglediging
- kinderen jonger dan 6 jaar, omdat het in zijn geheel doorslikken van de tabletten controle van de orofarynx vereist
- 24 uur voor chordotomie
- gelijktijdig gebruik van morfine-agonisten of antagonisten (zie rubriek 4.5)
- afhankelijkheid voor hypnotica.

Morfinesulfaat retard Teva niet gebruiken 24 uur voor of na operaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van morfine bij verzwakte oudere patiënten of patiënten met:
- ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen
- ernstige bronchiale astma
- overmatig bronchussecreet
- verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyphoscoliose en ernstige obesitas
- ademhalingsdepressie (zie onder en rubriek 4.5)
- ernstige cor pulmonale
- slaapapneu
- die gelijktijdig sedativa gebruiken (zie onder en rubriek 4.5)
- tolerantie, fysieke afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (zie onder en rubriek 4.8)
- opiaatgebruiksstoornis
- psychische afhankelijkheid (verslaving), misbruikprofiel en voorgeschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik (zie onder)
- intracraniale laesies
- verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak
- hypotensie met hypovolemie
- pancreatitis
- obstipatie en obstructieve en inflammatoire aandoeningen van de dikke darm
- hypothyreoïdie
- toxische psychose
- prostaathypertrofie
- nierinsufficiëntie
- gestoorde leverfunctie
- shockverschijnselen
- galwegaandoeningen
- koliek van de gal- of urinewegen
- bijnierschorsinsufficiëntie
- cardiovasculaire aandoeningen
- onbehandeld myxoedeem.

Een vermindering van de dosis wordt aangeraden in ouderen, bij hypothyroïdie en bij patiënten met een duidelijk verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten en dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Er kan fysieke en psychische afhankelijkheid of tolerantie optreden na inname van therapeutische doses gedurende 1–2 weken. Het risico neemt toe met de tijd dat het geneesmiddel wordt gebruikt en met hogere doses. Dagelijks gebruik bij patiënten met chronische pijn vermindert het risico op fysieke en psychische afhankelijkheid en is niet van grote zorg bij de behandeling van patiënten met ernstige

pijn. In enkele op zichzelf staande gevallen is afhankelijkheid voorgekomen na 2–3 dagen therapie. Het risico kan worden verlaagd door een strak innameschema te volgen. Plotseling stoppen na langdurige behandeling met morfine kan binnen een paar uur leiden tot een onthoudingssyndroom. Dit syndroom bereikt meestal zijn maximum 36 tot 72 uur na stopzetting van de behandeling met morfine. Symptomen kunnen tot een minimum worden beperkt door aanpassingen van de dosis of de doseringsvorm en een geleidelijke verlaging van de dosis morfine. Zie punt 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

Kruistolerantie met andere opiaten treedt op.

Ademhalingsdepressie
Zoals bij alle narcotica is ademhalingsdepressie een groot risico bij overmatig gebruik.

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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen
Gelijktijdig gebruik van Morfinesulfaat retard Teva met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.
Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten Morfinesulfaat retard Teva gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Pijn van niet-maligne origine
Bij pijn van niet-maligne origine, dienen opioïden deel uit te maken van een uitgebreid behandelingsprogramma waarin naast medicatie ook andere therapieën zijn opgenomen. Bij patiënten met niet-maligne pijn is het belangrijk om na te gaan of er verslaving en/of misbruik in de voorgeschiedenis voorkomen. Indien de behandeling met een opioïd geschikt wordt geacht, is het belangrijk om niet te proberen de dosering zo laag mogelijk te houden, maar om de dosering te vinden die een adequate pijnstilling geeft met zo min mogelijk bijwerkingen. Er dient regelmatig te worden nagegaan of de dosering moet worden aangepast. Het is belangrijk om de behandeldoelen vooraf vast te stellen aan de hand van pijn behandelingsrichtlijnen.

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Morfinesulfaat retard Teva kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van Morfinesulfaat retard Teva 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 Morfinesulfaat retard Teva 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 Morfinesulfaat retard Teva 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.

<u>Parenteraal misbruik</u>
Parenteraal misbruik van toedieningsvormen niet goedgekeurd voor parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

<u>Risico bij breken, kauwen, vermalen of oplossen van Morfinesulfaat retard Teva tabletten</u>
Morfinesulfaat retard Teva tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gebroken, vermalen of opgelost te worden. De toediening van gebroken, gekauwde, vermalen of opgeloste tabletten kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9).

<u>Operaties</u>
Zoals voor alle morfinepreparaten geldt, dient het gebruik van Morfinesulfaat retard Teva tabletten vierentwintig uur voor het verrichten van operaties die de pijnoorzaak wegnemen, zoals chordotomie, te worden gestaakt. Als in deze gevallen verdere Morfinesulfaat retard Teva behandeling nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe postoperatieve behoefte.

Zoals bij alle morfinepreparaten dienen Morfinesulfaat retard Teva tabletten met voorzichtigheid postoperatief en na buikoperaties gebruikt te worden aangezien morfine de beweeglijkheid van de darm aantast. Morfinesulfaat retard Teva tabletten mogen pas weer ingenomen worden wanneer de

arts er zeker van is dat de darmen weer normaal functioneren.

Convulsies
Morfine kan de convulsiedrempel verlagen.

Invloed op hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as
Opioïden, zoals morfinesulfaat, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

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.

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.

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.

Hyperalgesie
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.

Buikletsel
Opioïde analgetica kunnen symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is vastgesteld.

Paralytische ileus
Bij het optreden of vermoeden van paralytische ileus dient het gebruik van Morfinesulfaat retard Teva tabletten onmiddellijk onderbroken te worden.

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.

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.

Gelijktijdig gebruik met alcohol
Gelijktijdig gebruik van Morfinesulfaat retard Teva tabletten en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van morfine doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmertherapie
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).

Rifampicine
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.

Hulpstoffen

Lactose
Morfinesulfaat retard Teva 10 mg/30 mg/60 mg bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Cochenille rood A (E124)
Morfinesulfaat retard Teva 30 mg/60 mg bevatten de azokleurstof cochenille rood A (E124). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

Zonnegeel FCF (E110)
Morfinesulfaat retard Teva 60 mg bevat tevens de azokleurstof zonnegeel FCF (E110). Deze stof kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder sedativa of hypnotica, algemene anesthetica (waaronder barbituraten),

antipsychotica (waaronder butyrofenonen en fenothiazinen), andere kalmerende middelen (tranquilizers), antihistaminica, tricyclische antidepressiva, spierverslappende middelen, antihypertensiva, anti-epileptica (waaronder gabapentine of pregabaline), centraal werkende anti-emetica (waaronder metoclopramide) en alcohol, omdat het centraal dempende effect kan worden vergroot. 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.

Er treedt een interactie op met bèta-adrenerge receptorblokkerende stoffen. Hierbij kan versterkte remming van het centrale zenuwstelsel optreden alsmede een toename van de werking en de bijwerkingen van bèta-adrenerge receptorblokkerende stoffen.

Van MAO-remmers is bekend dat zij een interactie vertonen met narcotische analgetica hetgeen leidt tot excitatie of onderdrukking van het centraal zenuwstelsel met een hyper- of hypotensieve crisis. MAO-remmers mogen, tot 2 weken na het staken van de behandeling, niet gelijktijdig gebruikt worden met morfine (zie ook rubriek 4.3).

Morfine kan het effect van anticoagulantia, zoals cumarinederivaten versterken.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Morfinesulfaat retard Teva versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine (zie rubriek 4.4). Rifampicine induceert het metabolisme van oraal toegediende morfine in hoge mate en daarom kunnen hogere doseringen nodig zijn.

Cimetidine remt het metabolisme van morfine. De klinische relevantie van de interactie is onbekend.

Clomipramine en amitriptyline versterken het analgetische effect van morfine wat gedeeltelijk het gevolg kan zijn van een verhoogde biologische beschikbaarheid. Het kan nodig zijn om de dosering aan te passen.

Combinatie met morfine-agonisten of antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine) is gecontra-indiceerd, omdat competitieve blokkade van de receptoren een vermindering van het analgetisch effect kan veroorzaken met het risico op het opreden van onthoudingsverschijnselen (zie rubriek 4.3).

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 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.

Sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Morfine kan mogelijk het optreden van chromosomale schade in geslachtscellen bevorderen (zie rubriek 5.3). Daarom dienen mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd adequate maatregelen te treffen om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap
Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële teratogene risico te evalueren. Morfine passeert de placenta. Tijdens dierproeven is potentiële schade aan het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Om deze reden mogen Morfinesulfaat retard Teva tabletten alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap in gevallen waarin de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de risico's voor het kind.

Wanneer morfine gedurende de zwangerschap tot aan de partus wordt gebruikt kunnen er onthoudingsverschijnselen bij pasgeborenen optreden. Morfine kan de duur van de bevalling verlengen of bekorten. Toediening van morfine kort voor of tijdens de partus kan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken en wordt afgeraden. 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
Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk, waar het hogere concentraties bereikt dan in het plasma van de moeder. Aangezien er in het lichaam van een baby die borstvoeding krijgt klinisch relevante concentraties worden bereikt, wordt borstvoeding ontraden tijdens het gebruik van Morfinesulfaat retard Teva.

Vruchtbaarheid
Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële risico op vruchtbaarheid te evalueren. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom dienen mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd adequate maatregelen te treffen om zwangerschap te voorkomen. 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 bedienen

Het gebruik van morfine kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen kan hierdoor verminderd zijn. Dit kan in het bijzonder verwacht worden aan het begin van de behandeling, bij verhogen van de dosering en bij combinatie met alcohol of andere sederende middelen. Derhalve dient ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn obstipatie, misselijkheid en braken. Obstipatie kan worden bestreden met laxantia. Misselijkheid en braken kunnen voorkomen, maar verdwijnen meestal na één à twee weken. Mocht misselijkheid optreden dan kan Morfinesulfaat retard Teva in combinatie worden gegeven met anti-emetica.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen
Soms: allergische reactie.
Zelden: anafylactische of anafylactoïde reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: anorexie.

Psychische stoornissen
Vaak: verwardheid, insomnia.
Soms: agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, nachtmerries, opwinding, kalmering.
Niet bekend: abnormale gedachten, afhankelijkheid, dysforie.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: sufheid.
Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, onvrijwillige spiertrekkingen.
Soms: convulsies, hypertonie, paresthesie.
Zelden: verhoogde intracraniale druk.

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

Oogaandoeningen
Vaak: miosis.
Soms: visusstoornissen.
Zelden: wazig zien.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Soms: vertigo.

Hartaandoeningen
Soms: palpitaties.
Zelden: bradycardie, tachycardie.

Bloedvataandoeningen
Soms: blozen, hypotensie, syncope.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: pulmonaal oedeem, dyspneu, ademhalingsdepressie, bronchospasmen.
Zelden: astma-aanvallen in daarvoor gevoelige patiënten.
Niet bekend: verminderde hoest, centraleslaapapneusyndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: misselijkheid, obstipatie.
Vaak: abdominale pijn, droge mond, braken.
Soms: ileus, veranderde smaakgewaarwording, dyspepsie.
Niet bekend: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen
Soms: verhoogde leverenzymen, pijn of spasmen van de galwegen.
Niet bekend: spasme van de Oddi-sfincter.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag, jeuk.
Soms: zweten, urticaria.
Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: koliek, urineretentie, spasmen van urinewegen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: amenorrhoe, verminderd libido, erectiele dysfunctie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: asthenie (zelfs tot syncope), vermoeidheid, malaise.
Soms: rillingen, koorts, perifeer oedeem.
Niet bekend: gewenning, (neonataal) abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)*.

**Geneesmiddelonthoudingsverschijnselen:* dysfore stemming, angst.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)*
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 dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelafhankelijkheid treedt vaak “craving” op.

Drugsafhankelijkheid
Herhaald gebruik van Morfinesulfaat retard Teva 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).

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

4.9 Overdosering

Klinisch beeld
Symptomen van overdosering zijn pin-point pupillen, bewustzijnsdaling, ademhalingsdepressie, bradycardie, spierzwakte en hypotensie. Verder kunnen convulsies, hypothermie, hypotonie, longoedeem, urineblaasretentie, misselijkheid en braken optreden. In ernstigere gevallen kunnen circulatiestoornissen optreden en kan sufheid verergeren tot stupor, coma of aspiratiepneumonie met mogelijke fatale afloop als gevolg van ademhalingsfalen.

Toxische leukoencefalopathie is waargenomen bij een overdosis morfine.

Behandeling
Het is van belang zorg te dragen dat de luchtwegen vrij zijn, zo nodig beademen.
Absorptieverminderende maatregelen (maagspoelen indien kort na inname, herhaald toedienen van geactiveerde kool en laxans (mits peristaltiek), eventueel overwegen van totale darmlavage in geval van inname van een grote hoeveelheid van het retard preparaat). Controleer de vocht- en elektrolytenbalans. In het geval van een ernstige overdosering wordt intraveneuze injectie van 0,4-0,8 mg naloxon aanbevolen. Indien nodig kan deze injectie herhaald worden met intervallen van 2-3 minuten. In plaats van deze herhaalde injectie kan gekozen worden voor een intraveneuze infusie van 2 mg in 500 ml fysiologisch zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml). De infusiesnelheid kan worden afgeleid van de eerder toegediende bolus dosering en dient in overeenstemming te zijn met de reactie van de patiënt op deze bolus. Aangezien de werkingsduur van naloxon echter relatief kort is, dient de patiënt nauwkeurig gevolgd te worden totdat de spontane ademhaling betrouwbaar hersteld is.
Morfinesulfaat retard tabletten met gereguleerde afgifte geven voortdurend morfine af en voegen morfine toe aan de hoeveelheid in het lichaam over een periode van 12 uur of meer na de inname en de behandeling van de morfineoverdosering 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.
Opmerking: Naloxon is een specifieke morfine antagonist. Nalorfine is tevens een partiële agonist en kan ook ademhalingsdepressie veroorzaken. Het gebruik hiervan wordt daarom niet aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opium alkaloïden, ATC-code: N02AA01.

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. Door de gereguleerde afgifte blijft het analgetisch effect gedurende ongeveer twaalf uur behouden.
Van de μ-receptoren wordt aangenomen dat zij betrokken zijn bij supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en lichamelijke afhankelijkheid en van de κ-receptoren dat zij betrokken zijn bij spinale analgesie, miosis 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 vrijkomen van het antidiuretisch hormoon.
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.

Van de belangrijkste metabolieten wordt verondersteld dat morfine-3-glucuronide geen analgetische activiteit heeft en dat morfine-6-glucuronide wel enige analgetische activiteit bezit, hoewel dit klinisch nog niet bewezen is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Morfinesulfaat wordt vertraagd in het maagdarmstelsel afgegeven. De maximale piekconcentratie wordt ongeveer 2 uur na inname bereikt. Na orale inname treedt een sterk en variabel first-pass effect op. De biologische beschikbaarheid van morfine is 30%, variërend tussen 10 en 50%. De biologische beschikbaarheid van morfine kan toenemen bij patiënten met leverkanker. De t_{max} van morfine veranderde niet wanneer de tabletten werden ingenomen met voedsel. Gelijktijdige inname met voedsel heeft geen effect op de farmacokinetiek.
Morfine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden door metabolisme. In de lever, de nieren en het intestinum wordt morfine omgezet tot de inactieve metaboliet morfine-3-glucuronide en tot de actieve metaboliet morfine-6-glucuronide, die sterker werkzaam is dan morfine.
De metabolieten worden grotendeels via de urine uitgescheiden (90% in 24 uur). Morfine en zijn metabolieten ondergaan enterohepatische circulatie. Ongeveer 7-10% wordt via de gal met de feces uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd van morfine na inname van Morfinesulfaat retard Teva is 8-11 uur). Ongeveer 35% van de morfine wordt gebonden aan plasma-eiwitten.
Het verdelingsvolume is 1-3,8 l/kg. De farmacokinetische eigenschappen van morfine zijn onafhankelijk van de dosering. De plasmaspiegels van het actieve morfine-6-glucuronide kunnen duidelijk toegenomen zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie.
Morfine-6-glucuronide passeert de bloedhersenbarrière.
Morfine passeert de placenta en wordt uitgescheiden via de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro en *in vivo* studies in dieren laten zien dat morfinesulfaat kan leiden tot beschadiging van de chromosomen. Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld. Op basis van de preklinische gegevens kan niet worden uitgesloten dat genotoxiciteit ook bij mensen optreedt. Lange termijn studies bij dieren met betrekking tot de carcinogene potentie zijn van morfinesulfaat zijn niet uitgevoerd.
In muizen en hamsters blijkt morfine bij heel hoge doseringen teratogeen te zijn. De relevantie voor de mens is gering.
Tijdens dierproeven is potentiële schade aan het nageslacht gebleken tijdens de gehele duur van de zwangerschap (CZS-misvormingen, groeiachterstand, atrofie van de testikels, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedragspatronen, afhankelijkheid). Bovendien had morfine bij ratten een effect op de vruchtbaarheid van de mannelijke nakomelingen. Uit dierproeven is gebleken dat morfine

schade kan brengen aan geslachtsorganen of aan geslachtscellen en door verstoring van de hormoonhuishouding de vruchtbaarheid van zowel de man als de vrouw kan aantasten. Het is niet duidelijk op welke fase van het proces morfine invloed heeft. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.
Blootstelling aan morfine tijdens adolescentie leidde tot remming van parameters die van belang zijn voor de seksuele rijping.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Morfinesulfaat retard Teva 10 mg
Kern: lactose, methylhydroxypropylcellulose (E464), stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).
Coating: methylhydroxypropylcellulose (E464), polyethyleenglycol 400, titaandioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide bruin (E172).

Morfinesulfaat retard Teva 30 mg
Kern: lactose, methylhydroxypropylcellulose (E464), stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).
Coating: methylhydroxypropylcellulose (E464), polyethyleenglycol 400, titaandioxide (E171), cochenille rood A (E124), indigotine (E132).

Morfinesulfaat retard Teva 60 mg
Kern: lactose, methylhydroxypropylcellulose (E464), stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).
Coating: methylhydroxypropylcellulose (E464), polyethyleenglycol 400, titaandioxide (E171), zonnegeel FCF (E110), cochenille rood A (E124).

Morfinesulfaat retard Teva 100 mg
Kern: methylhydroxypropylcellulose (E464), stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).
Coating: methylhydroxypropylcellulose (E464), polyethyleenglycol 400, titaandioxide (E171), ijzeroxide zwart (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/PVdC-Aluminium blisters à 7 en 10 tabletten.

Morfinesulfaat retard Teva is verpakt is blisterverpakkingen à 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 of 100 tabletten met gereguleerde afgifte en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) tabletten met gereguleerde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 17881, tabletten met gereguleerde afgifte 10 mg
RVG 17882, tabletten met gereguleerde afgifte 30 mg
RVG 17883, tabletten met gereguleerde afgifte 60 mg
RVG 24997, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg

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

RVG 17781-17782-17783
Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 1997
Datum van laatste verlenging: 24 januari 2017

RVG 24997
Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2000
Datum van laatste verlenging: 6 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 6 maart 2025

0125.11v.LD