

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**MS Direct** 10 mg, omhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg morfinesulfaat.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 207,50 mg lactose anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Verzachting van ernstige pijn die niet anders dan met opioïden kan worden behandeld.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Volwassenen en kinderen van meer dan 12 jaar

Een normale startdosis is één of twee tabletten **MS Direct** 10 mg om de 4 uur. Bij toename van de pijn of bij gewenningsverschijnselen, zal de dosis **MS Direct** worden verhoogd om de gewenste pijnstilling te bereiken.

De posologie zal in alle gevallen individueel zijn; er moet steeds rekening worden gehouden met de aandoening waaraan de patiënt lijdt, het soort pijn dat hij voelt, het verwacht analgetisch effect, met bijwerkingen en met de begeleidende medicatie van de patiënt.

De duur van de behandeling zal variabel en individueel zijn, en zo kort mogelijk zijn. Een chronische toediening is niet aanbevolen, behalve indien de medische toestand van de patiënt een analgetische behandeling vereist waarbij een beroep op morfine moet gedaan worden.

##### Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met **MS Direct** 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 **MS Direct** hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen 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

**MS Direct** 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.

#### Overschakeling van parenteraal morfine

Bij de overschakeling naar **MS Direct** 10 mg tabletten bij een patiënt die voorheen met parenteraal toegediende morfine werd behandeld, moet de dagelijkse dosis worden verhoogd, om een afname van het analgetisch effect ten gevolge van de orale toediening te compenseren. Deze verhoging bedraagt gewoonlijk 50% tot 100% van de geïnjecteerde dagelijkse dosis. De dosis moet individueel worden aangepast.

#### Speciale omstandigheden

In de volgende gevallen kan een verlaging van de posologie noodzakelijk zijn:

- na toediening van een geneesmiddel dat een ademdepressie teweegbrengt
- toediening bij vermindering van de ademreserve
- toediening bij lever- of nierinsufficiëntie

Voor aanpassing van de dosering bij andere risicopatiënten, zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

#### Bejaarde patiënten

Een verlaging van de dosis voor volwassenen is aangeraden.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 5 tot 12 jaar, wordt de totale startdosis van oraal toegediende morfine als volgt berekend: 0,4 à 1,6 mg/kg/24 uur, met een interval van 4 uur. Voorbeeld: een startdosis van 5 à 10 mg om de 4 uur kan aangeraden worden bij kinderen van 5 tot 12 jaar. Deze dosis kan nadien geleidelijk aangepast worden volgens de behoefte.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik

### **4.3 Contra-indicaties**

**MS Direct** is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of in iedere situatie waarin het gebruik van opioïden is gecontra-indiceerd. Dit kan de volgende situaties betreffen:

- Ademhalingsdepressie
- Obstructieve aandoening van de ademhalingswegen
- Acute leveraandoening
- Ernstig alcoholisme
- Gelijktijdige toediening, of minder dan twee weken geleden, van mono-amine-oxidaseremmers
- Hersentrauma
- Intracraniale hypertensie
- Paralytische ileus
- Kinderen van minder dan 5 jaar

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een vermindering van de dosis is aanbevolen bij bejaarde personen, in geval van hypothyreoïdie, chronische leveraandoening, nierinsufficiëntie, bijnierinsufficiëntie, prostaathypertrofie, shock of verminderde respiratoire reserve.

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

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van **MS Direct** in het geval van vertraagde maaglediging, bij een acuut abdomen, preoperatief en gedurende de eerste 24 uur na een operatie of na abdominale chirurgie.

De behandeling met **MS Direct** 10 mg tabletten moet worden onderbroken bij verschijning van paralytische ileus. Bij zieken bij wie een chordotomie of elke andere chirurgische ingreep met een analgetisch doel moet worden uitgevoerd, dient de behandeling met **MS Direct** 10 mg tabletten 24 uur vóór de ingreep te worden onderbroken.

Morfine moet in de volgende gevallen met omzichtigheid gebruikt worden:

- als de etiologie van de pijn gelijktijdig behandeld wordt: de dosissen morfine moeten dan aangepast worden aan de resultaten van de toegepaste behandeling;
- bij een patiënt met ademhalingsmoeilijkheden: de ademhalingsfrequentie zal nauwlettend in het oog gehouden worden. De slapeloosheid duidt op een decompensatie. Het is belangrijk om de dosissen morfine te verminderen als andere analgetische behandelingen gelijktijdig voorgeschreven worden, aangezien dit een plotse ademhalingsdepressie kan bevorderen; Voorzichtigheid is tevens geboden bij patiënten met ernstige obstructieve longziekten, ernstige cor pulmonale, ernstige bronchiale astma;
- bij oudere personen: ze zijn zeer gevoelig voor de ongewenste centrale nevenwerkingen (verwarring). Hun digestief systeem is zeer fragiel. Er bestaat ook een fysiologische vermindering van de renale functie. Daarom is het aan te raden de initiële dosis te halveren;
- bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie ;
- bij constipatie: het is absoluut noodzakelijk na te gaan of er geen obstructief syndroom aanwezig is vooraleer men de behandeling begint;
- bij aandoeningen aan de galwegen;
- bij pancreatitis;
- bij hypotensie met hypovolemie;
- bij patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis, omdat morfine de convulsiedrempel kan verlagen;
- bij patiënten die eerder stoffen misbruikt hebben.

Een verhoogde intracranieële druk kan zich ontwikkelen na de toediening van morfine. Morfine moet bijgevolg met grote omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die lijden aan hoofdletsels of bij wie reeds verhogingen van de intracranieële druk vastgesteld werden.

Bij langdurig gebruik kan tolerantie optreden en kunnen er hogere doseringen nodig zijn voor adequate pijnstilling. Langdurig gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Een plotse stopzetting van een langdurige behandeling veroorzaakt ontwenningssverschijnselen zoals o.a.: angst, prikkelbaarheid, rillingen, mydriasis, opvliegingen, overvloedig zweten, tranen, rinorrhoe, misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, arthralgieën. Deze ontwenningssverschijnselen kunnen vermeden worden door een geleidelijke vermindering van de dosis. Ontwenningssverschijnselen kunnen zich ook voordoen bij overschakeling van een morfine-analgeticum naar een ander.

Morfine is een verdovend middel, dat aanleiding kan geven tot een verkeerd gebruik (misbruik): fysieke en psychologische afhankelijkheid kunnen in dat geval opgemerkt worden alsook tolerantie (gewenning) die optreedt als gevolg van herhaald gebruik. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerder stoffen hebben misbruikt.

#### 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.

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.

#### Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van **MS Direct** en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten **MS Direct** 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 op deze symptomen dienen te letten (zie rubriek 4.5).

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.

#### 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. 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.

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.

#### 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.

#### Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals **MS Direct** kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van **MS Direct** 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 **MS Direct** 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 **MS Direct** 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 verslavingspecialist te worden overwogen.

**MS Direct** tabletten dienen met grote voorzichtigheid te worden gebruikt, met name bij patiënten met verslaving of misbruik van alcohol en/of drugs in de voorgeschiedenis.

Het parenteraal toedienen van orale toedieningen, zoals **MS Direct** tabletten, kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

#### **MS Direct tabletten vallen onder de toepassing van de wetgeving op de verdovende middelen.**

Dit geneesmiddel bevat lactose anhydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:  
Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazinen, andere kalmerende middelen, spierverslappende middelen, antihypertensiva, gabapentine of pregabaline en

alcohol. 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 (zie rubriek 4.4).

Mono-amine-oxidaseremmers (MAO-remmers), anti-histaminica, bèta-blokkers en alcohol verhogen eveneens het deprimerend effect van morfine. MAO-remmers mogen, tot 2 weken na het staken van de behandeling, niet gelijktijdig worden gebruikt met morfine (zie ook rubriek 4.3 “Contra-indicaties”). Gecombineerd met coumarine-anticoagulantia kan morfine het effect daarvan verhogen. De gelijktijdige toediening van cimetidine zou de metabolisatie van morfine kunnen inhiberen, wat tot een verhoogde plasmaspiegel leidt.

#### Gecontra-indiceerde associaties

Agonisten-antagonisten van morfine (buprenorfine, nalbufine, pentazocine): de analgetische werking vermindert door competitieve blokkering van de receptoren, met risico op ontwenningssverschijnselen. Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenaggregatieremmertherapie 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. Het onderzoek naar glucose in de urine kan een foutief positief resultaat opleveren met de koperreductie methode (Benedict of Fehling).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

### Zwangerschap

Morfine gaat door de placenta en wordt teruggevonden in de moedermelk. Er mag dus tijdens de zwangerschap en de lactatie geen morfine worden toegediend.

Tijdens de bevalling kan morfine, die door de placentabarière gaat, bij de pasgeborene een ademhalingsdepressie veroorzaken.

Langdurig gebruik van morfine tijdens de zwangerschap kan resulteren in neonatale opioïde ontwenningssverschijnselen.

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.

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

Morfine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Het besturen van een voertuig en het gebruik van machines moet tijdens een behandeling met **MS Direct** worden verboden, wegens het optreden van sedatie.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Versie mei 2024

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)

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische of anafylactoïde reactie

Psychische stoornissen:

Vaak: verwardheid, insomnia

Soms: agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen

Niet bekend: abnormale gedachten, afhankelijkheid, dysforie, angst

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, onvrijwillige spiertrekkingen, sufheid

Soms: convulsies, hypertonie, paresthesie, syncope

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

Oogaandoeningen:

Soms: visusstoornissen

Niet bekend: miosis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: vertigo

Bloedvataandoeningen:

Soms: blozen, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: pulmonaal oedeem, ademhalingsdepressie, bronchospasmen

Niet bekend: verminderde hoest, centraleslaapapneusyndroom

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid, constipatie

Vaak: abdominale pijn, anorexie, droge mond, braken

Soms: ileus, veranderde smaakgevoelens, dyspepsie

Niet bekend: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Soms: verhoogde leverenzymen

Niet bekend: pijn of spasmen van de galwegen, spasme van de Oddi-sfincter

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten, huiduitslag

Soms: urticaria

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Niet bekend: amenorrhoe, verminderd libido, erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, moeheid, malaise, jeuk

Soms: rillingen, perifere oedeem

Niet bekend: gewenning, geneesmiddel onthoudingssyndroom, neonatale medicatie ontwenningverschijnselen

Geneesmiddelfafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Herhaald gebruik van **MS Direct** 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 ontwenningverschijnselen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelfafhankelijkheid 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:

**België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

**4.9 Overdosering**

Symptomen: slaperigheid verergerend tot stupor, hevige miosis, ademhalingsdepressie, spierzwakte, bradycardie, rhabdomyolyse verergerend tot nierfalen en hypotensie, die kunnen leiden tot coma met collaps met mogelijk fatale afloop. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen. Aspiratiepneumonie.

Behandeling: deze intoxicatie moet in het ziekenhuis worden behandeld.

In eerste instantie moet worden gezorgd voor een niet geobstrueerde luchtweg.

0,4 mg naloxone intraveneus toedienen. Indien nodig de injectie na 2-3 minuten herhalen, of een infuus toedienen dat 2 mg naloxone in 500 ml zout- of glucose-oplossing van 5% (0,004 mg/ml) bevat. De infuussnelheid moet worden aangepast aan de reacties van de patiënt.

Rekening houden met het feit dat de behandeling met naloxone een ontwenningssyndroom kan veroorzaken.

Indien mogelijk de maag ledigen.

De ademhaling ondersteunen en het hydro-elektrolytisch evenwicht handhaven.

Rekening houden met het feit dat **MS Direct** tabletten die in de darm achtergebleven zijn, gedurende verschillende uren morfine zullen blijven afgeven.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opium alkaloiden  
ATC-code: N02A A01

Morfine is een alkaloid dat in opium voorkomt. Zij oefent voornamelijk een invloed uit op het centraal zenuwstelsel en het spijsverteringsstelsel.

Zij werkt rechtstreeks in op het centraal zenuwstelsel en geeft daarbij aanleiding tot analgesie, slaperigheid en humeurveranderingen.

Zij remt de hoest door haar rechtstreekse inwerking op de medullaire centra. Ademhalingsdepressie vloeit voort uit een ontoereikend antwoord van het ademcentrum op CO<sub>2</sub>.

Stimulering van de chemoreceptorzone door morfine leidt tot braken. Verhoging van de druk in de galwegen is te wijten aan spasmus van de sfincter van Oddi. Constipatie is het resultaat van de inhiberende werking van morfine op de darmmotiliteit.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Morfine wordt onder de vorm van morfinesulfaat-tabletten goed geabsorbeerd.  
Na absorptie door het spijsverteringskanaal, ondergaat de stof een eerste passage-effect in de lever.

De toediening van 20 mg morfinesulfaat in de vorm van **MS Direct** veroorzaakt een piek in de plasmaconcentratie van 23,5 ng/ml ( $C_{max}$ ) 1,1 uur na de inname ( $T_{max}$ ).  
De gemiddelde biologische beschikbaarheid van morfine schommelt rond 30%.

Voornamelijk gemetaboliseerd door de lever, maar eveneens door de nieren en de intestinale mucosa, wordt zij uitgescheiden in de urine vooral in de vorm van morfine-3-glucuronide maar ook in de vorm van morfine-6-glucuronide.

De eliminatie-halveringstijd bij de jonge volwassene bedraagt 2,5 tot 3 uur; bij de bejaarde kan hij langer zijn.

Gezien de wijze waarop morfine wordt uitgescheiden, moeten aan patiënten met een leverziekte of met nierinsufficiëntie lagere dosissen worden toegediend.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose anhydraat, maïszetmeel (pregelatiniseerd), povidon, talk, magnesiumstearaat.  
omhulsel: Opadry 06B20843 (blauw) (hypromellose (E464) – titaandioxide (E171) – macrogol 400 – Brilliant blauw FCF aluminium lak (E133))

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 56 omhulde tabletten in PVdC/PVC/aluminium blisterverpakking.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

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

Mundipharma BV  
De Kleetlaan 4  
1831 Diegem

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

België  
BE192482

Luxemburg  
2002127018  
• 0270376: 56 tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:  
16-04-1998

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

05/2024  
Goedkeuringsdatum: 05/2024