

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

- MS Contin* 5 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 10 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 15 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 30 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 60 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 100 mg, tabletten met verlengde afgifte
- MS Contin* 200 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MS Contin tabletten met verlengde afgifte, 5, 10, 15, 30, 60, 100 of 200 mg bevatten per tablet resp. 5, 10, 15, 30, 60, 100 of 200 mg morfinesulfaatpentahydraat.

- MS Contin* 5 mg tabletten zijn wit van kleur;
- MS Contin* 10 mg tabletten zijn goudbruin van kleur;
- MS Contin* 15 mg tabletten zijn groen van kleur;
- MS Contin* 30 mg tabletten zijn donkerpaars van kleur;
- MS Contin* 60 mg tabletten zijn oranje van kleur;
- MS Contin* 100 mg tabletten zijn grijs van kleur;
- MS Contin* 200 mg tabletten zijn blauwgroen van kleur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MS Contin tabletten worden gebruikt voor de bestrijding van chronische, ernstige pijn, die behandeling met opioïden noodzakelijk maakt.

De **MS Contin** 200 mg tabletten zijn bestemd voor kankerpatiënten met pijn die doseringen van 200 mg of meer morfine nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

MS Contin tabletten worden gewoonlijk tweemaal daags ingenomen met een interval van twaalf uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van de pijn en de tot dan toe gebruikte analgetica.

Een normale startdosis is tweemaal daags 30 mg **MS Contin** bij een lichaamsgewicht hoger dan 50 kg en tweemaal daags 20 mg **MS Contin** bij een lichaamsgewicht lager dan 50 kg en bij bejaarden.

Als de pijn heviger wordt kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn waarvoor **MS Contin** tabletten à 5, 10, 15, 30, 60, 100 en 200 mg kunnen worden gebruikt of combinaties van deze tabletten.

De **MS Contin** 200 mg tabletten zijn bestemd voor kankerpatiënten met ernstige pijn die doseringen van meer dan 200 mg morfine nodig hebben. De dosering kan per 24 uur met 50 tot 100% worden verhoogd.

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

*Overschakelen van parenterale morfine naar **MS Contin***

Bij overschakelen van parenterale morfine naar **MS Contin** tabletten moet de dosering voldoende verhoogd worden om de reductie van het analgetisch effect door orale therapie te compenseren. De dosering per vierentwintig uur moet dan twee- tot driemaal worden verhoogd, echter individuele aanpassing is noodzakelijk.

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Bij een ernstig gestoorde nierfunctie kan een lagere dosis noodzakelijk zijn.

Ouderen

Bij patiënten op hoge leeftijd kan het noodzakelijk zijn de doses te verlagen, zoals bij alle opioïden.

Voor aanpassing van de dosering bij andere risicopatiënten zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Voor de bestrijding van niet acute ernstige pijn bij kinderen met kanker wordt een startdosering geadviseerd van elke 12 uur 0,2-0,4 mg/kg. De dosering kan daarna op dezelfde manier als bij volwassenen worden aangepast op geleide van de pijn.

MS Contin 200 mg tabletten zijn over het algemeen niet geschikt voor gebruik bij kinderen.

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.

Wijze van toediening

MS Contin tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken of vermalen. Er mag niet op worden gekauwd. (Zie ook rubriek 4.4.)

4.3 Contra-indicaties

MS Contin is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor morfine 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 luchtweginfecties
- cyanose
- bij ileus verschijnselen
- gelijktijdige toediening van mono-amino-oxidaseremmers of toediening binnen 2 weken nadat met toediening van MAO-remmers werd gestopt
- schedelletsel
- verhoogde intracranieële druk
- alcoholisme
- coma
- acute leverziekte
- convulsieve aandoeningen
- zwangerschap

- operaties aan de gal en galwegen

MS Contin niet gebruiken 24 uur voor of na operaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle narcotica is ademhalingsdepressie een groot risico bij overmatig gebruik. Verlaging van de dosering is te adviseren bij geriatrische patiënten, hypothyreoïdie, nierinsufficiëntie en gestoorde leverfunctie en bij prostaathypertrofie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde intracraniale druk, hypotensie met hypovolemie, shockverschijnselen of patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, ernstige bronchiale astma, bij overmatig bronchussecret of bij patiënten met verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyphoscoliose en ernstige obesitas. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, ernstige cor pulmonale, onbehandeld myxoedeem of toxische psychose, galwegaandoeningen en pancreatitis en bij patiënten die eerder stoffen misbruikt hebben. Opioid analgetica kunnen symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is vastgesteld.

Morfine kan de convulsiedrempel verlagen.

Zoals voor alle morfinepreparaten geldt, dient het gebruik van **MS Contin** tabletten vierentwintig uur voor het verrichten van operaties die de pijn oorzaak wegnemen, zoals chordotomie, te worden gestaakt. Als in deze gevallen verdere **MS Contin** behandeling nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe postoperatieve behoefte.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van morfinesulfaat kan vooral optreden bij hoge doseringen. Het kan nodig zijn de dosis morfinesulfaat te verlagen of over te schakelen op een ander opioïd.

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.

Afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet. 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 rubriek 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

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. Bij goed behandelde pijnpatiënten is ontwikkeling van psychologische afhankelijkheid zelden gerapporteerd. Bij patiënten die behandeld worden met opioïden zoals morfine voor chronische niet-kankerpijn, is er een verhoogd risico geconstateerd op het ontwikkelen van verslavingsgedrag ten opzichte van patiënten met kanker-gerelateerde pijn.

MS Contin tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gebroken of vermalen te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vermalen tabletten kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van **MS Contin** en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van **MS Contin** doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Misbruik van orale toedieningen via parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

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

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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van **MS Contin** met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten voor wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten **MS Contin** 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 klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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).

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.

MS Contin 5, 10, 15, 30 en 60 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-

galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **MS Contin** 30 mg en 60 mg tabletten bevatten tevens zonnegeel (E110). Deze kleurstof kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het centraal dempende effect kan worden vergroot door gelijktijdig gebruik van stoffen zoals gabapentine, anesthetica, tranquilizers, antihistaminica, barbituraten, tricyclische antidepressiva, butyrofenonen en fenothiazinen. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, ernstige sedatie of coma.

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

Bij gelijktijdige toediening van MAO-remmende stoffen kan er eveneens een sterkere remming van het centrale zenuwstelsel optreden, waarschijnlijk door verminderde afbraak van de opiaten. 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 **MS Contin** versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine (zie rubriek 4.4).

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.

Sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en de 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 MS Contin 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. Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap MS Contin tabletten toegediend heeft gekregen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van ademhalingsdepressie of neonataal abstinentiesyndroom en (indien nodig) worden behandeld met een specifieke opioïde-antagonist 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 MS Contin tabletten.

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. 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 **MS Contin** in combinatie worden gegeven met anti-emetica.

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i>	allergische reactie
	<i>Niet bekend:</i>	anafylactische of anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak:</i>	anorexie
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i>	verwardheid, insomnie
	<i>Soms:</i>	agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, nachtmerries

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
	<i>Niet bekend:</i>	abnormale gedachten, afhankelijkheid, dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i>	sufheid
	<i>Vaak:</i>	duizeligheid, hoofdpijn, onvrijwillige spiertrekkingen
	<i>Soms:</i>	convulsies, hypertonie, paresthesie
	<i>Niet bekend:</i>	allodynie, hyperalgesie*, bewegingsstoornissen, hyperhidrose
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	visusstoornissen
	<i>Niet bekend:</i>	miosis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms:</i>	vertigo
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i>	blozen, hypotensie, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	pulmonaal oedeem, dyspneu, ademhalingsdepressie, bronchospasmen
	<i>Niet bekend:</i>	verminderde hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i>	misselijkheid, obstipatie
	<i>Vaak:</i>	abdominale pijn, droge mond, braken
	<i>Soms:</i>	ileus, veranderde smaakgevoelens, dyspepsie
Lever- en galwegaandoeningen	<i>Soms:</i>	verhoogde leverenzymen
	<i>Niet bekend:</i>	pijn of spasmen van de galwegen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i>	huiduitslag, jeuk
	<i>Soms:</i>	urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Niet bekend:</i>	amenorrhoe, verminderd libido, erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i>	asthenie, vermoeidheid, malaise
	<i>Soms:</i>	rillingen, koorts, perifeer oedeem
	<i>Niet bekend:</i>	gewenning, (neonataal) abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)‡

* zie rubriek 4.4

‡ zie 'Geneesmiddelenafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)' hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geneesmiddelenafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. 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, rusteloze benen, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelenafhankelijkheid 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn pin-point pupillen, ademhalingsdepressie, bradycardie, spierzwakte en hypotensie. In ernstigere gevallen kunnen circulatiestoornissen optreden en kan sufheid verergeren tot stupor, coma of aspiratiepneumonie met mogelijke fatale afloop als gevolg van ademhalingsfalen.

Bij overdosering wordt 0,4 mg naloxon intraveneus toegediend. Herhalingsdoses kunnen nodig zijn met tussenpozen van 45-90 minuten. Ondersteun indien nodig de ademhaling en controleer de vocht- en elektrolytenbalans. De arts moet er zich van bewust zijn dat tabletten in het maagdamkanaal gedurende uren morfinesulfaat afgeven.

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 alkaloiden

ATC code: N02A A01

MS Contin tabletten bevatten morfinesulfaat, hetgeen geldt als het prototype van de centraal aangrijpende analgetica. Door de verlengde afgifte blijft het analgetisch effect gedurende ongeveer twaalf uur behouden.

Morfine stimuleert de opioïdreceptoren in het centrale zenuwstelsel, vooral de μ -receptoren en de kappa-receptoren.

Stimulatie van de μ -receptoren is verantwoordelijk voor het optreden van analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en lichamelijke afhankelijkheid.

Stimulatie van de kappa-receptoren geeft analgesie, sedatie en miosis. Morfine werkt ook direct op de zenuwplexus van de darmwand en veroorzaakt daardoor obstipatie.

Van de belangrijkste metaboliëten 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 maag-darmstelsel afgegeven.

Na absorptie treedt een significant first-pass metabolisme op in de lever.

De biologische beschikbaarheid van morfine uit **MS Contin** tabletten komt overeen met die uit een oraal toegediende oplossing en bedraagt ten opzichte van een parenterale toediening 15-49%.

Ongeveer 35% wordt gebonden aan eiwitten.

Conjugatie tot morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide vindt plaats in de lever, de nieren en het intestinum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld. Het kan niet worden uitgesloten dat deze bevindingen ook relevant zijn voor de mens. Er zijn geen proefdierstudies op lange termijn uitgevoerd met betrekking tot het oncogene vermogen van morfine.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Hydroxyethylcellulose
Cetostearyl alcohol
Magnesiumstearaat (E 470 b)
Talk (E 553 b)
Lactose (alleen aanwezig in 5, 10, 15, 30 en 60 mg sterktes)

Filmcoating:

5 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171) en polyethyleen glycol 400.
10 mg tabletten: polyvinylalcohol, titaandioxide (E 171), macrogol 3350, talk (E 553 b), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172) en zwart ijzeroxide (E 172).
15 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, chinolinegeel (E 104), briljantblauw FCF (E133), indigotine (E 132) en geel ijzeroxide (E 172)
30 mg tabletten: hypromellose (E 464), erythrosine (E 127), polyethyleen glycol 400, titaandioxide (E 171), indigotine (E 132) en zonnegeel FCF (E 110)
60 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, zonnegeel FCF (E 110), chinolinegeel (E 104) en erythrosine (E 127)
100 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, zwart ijzeroxide (E 172), geel ijzeroxide (E 172) en indigotine (E132)
200 mg tabletten: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), polyethyleen glycol 400, briljantblauw FCF (E133) en chinolinegeel (E 104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

MS Contin 5, 15 mg tabletten zijn 36 maanden houdbaar.

MS Contin 10, 30, 60, 100 en 200 mg tabletten zijn 60 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

MS Contin tabletten zijn verpakt in Alu/PVC/PVDC doordrukstrips à 30 tabletten óf Alu/PVC/PVDC EAV-doordrukstrips á 5 tabletten (10 doordrukstrips per verpakking). De doordrukstrips zijn verpakt in een kartonnen omdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Leusderend 24

3832 RC Leusden

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

MS Contin 5 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 16673

MS Contin 10 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11205

MS Contin 15 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 16674

MS Contin 30 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11206

MS Contin 60 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11207

MS Contin 100 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 11208

MS Contin 200 mg tabletten zijn ingeschreven onder RVG 15376

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

MS Contin 5, 15 mg: 11 februari 2014

MS Contin 10, 30, 60, 100 mg: 13 februari 2016

MS Contin 200 mg: 2 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 10 september 2020